



**Universidade Federal de Mato Grosso  
Instituto de Ciências Exatas e da Terra  
Departamento de Química  
Curso: Bacharelado em Química**

**Síntese e caracterização de pirróis e calcogenofenos por reações de  
ciclização intramolecular de 1,4-diin-3-óis**

**Andreia Prado Veiga de Jesus**

**Cuiabá-MT  
2023**

**Andreia Prado Veiga de Jesus**

**Síntese e caracterização de pirróis e calcogenofenos por reações de  
ciclização intramolecular de 1,4-diin-3-óis**

Trabalho de conclusão de curso  
apresentado à Universidade Federal de  
Mato Grosso- Campus Cuiabá-curso  
bacharelado em química com  
atribuições tecnológicas

Orientador: Prof.<sup>o</sup> Dr.<sup>o</sup> André Luiz Agnes Stein

Cuiabá-MT  
2023

**Andreia Prado Veiga de Jesus**

**Síntese e caracterização de pirróis e calcogenofenos por reações de ciclização intramolecular de 1,4-diin-3-óis**

Aprovado em: 25/10/2023

Orientador. Prof. Dr. André Luiz Agnes Stein

*Banca Examinadora:*

*Prof.Dra. Tereza Auxiliadora Nascimento Ribeiro*

*]*

*Me. Juliana Siqueira Duarte*

Cuiabá-MT  
2023

*“A vida não é fácil para nenhum de nós.  
Mas e daí? Precisamos ter perseverança e,  
acima de tudo, confiança em nós mesmos.  
Devemos acreditar que somos talentosos  
para alguma coisa e que essa coisa  
deve ser alcançada”.*

*-Marie Curie*

## **Agradecimentos**

Agradeço especialmente aos meus pais, Nilza e André, que sempre abdicaram de muitas coisas para me proporcionar as melhores condições de vida. Agradeço também a meu irmão, Lucas, por todo apoio e incentivo.

Aos professores do departamento de química da Universidade Federal de Mato Grosso, muito obrigada pelos conhecimentos transmitidos ao longo do curso, em especial aos professores Ítalo e José Roberto por irem além das aulas e se preocuparem com o bem estar mental dos alunos, pelo bons conselhos e encorajamento.

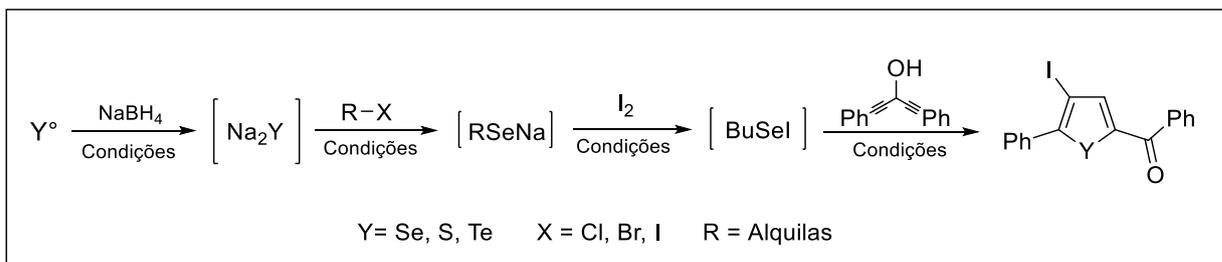
A meu orientador, prof. André, agradeço pela oportunidade de fazer parte deste grupo de pesquisa, por toda a paciência e ensinamentos, pelas melhores ideias e atitude serena.

Aos amigos feitos ao longo do curso, obrigada pelo apoio, companhia, conversas e resenhas, em especial o pessoal da Central Analítica do Laboratório de Pesquisas em Química de Produtos Naturais e Novas Metodologias Sintéticas em Química Orgânica (CALPQPN).

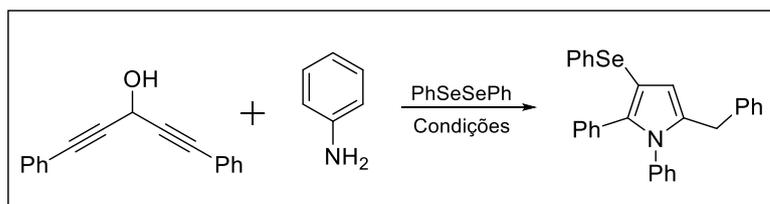
## RESUMO

O presente trabalho aborda uma metodologia eficiente, versátil e de simples implementação. Inicia-se com o alcino simétrico 1,4-diin-3-ol para a síntese de diferentes selenofenos (**esquema a**) e pirróis (**esquema b**), em bons rendimentos. A abordagem visa a geração *in situ* dos reagentes de selênio, como o iodeto de butilselênica, contribuindo para uma rota sintética mais sustentável.

**Esquema a.** Síntese de calcogenofenos a partir do selênio elementar.



**Esquema b.** Síntese de pirróis selênio funcionalizado.



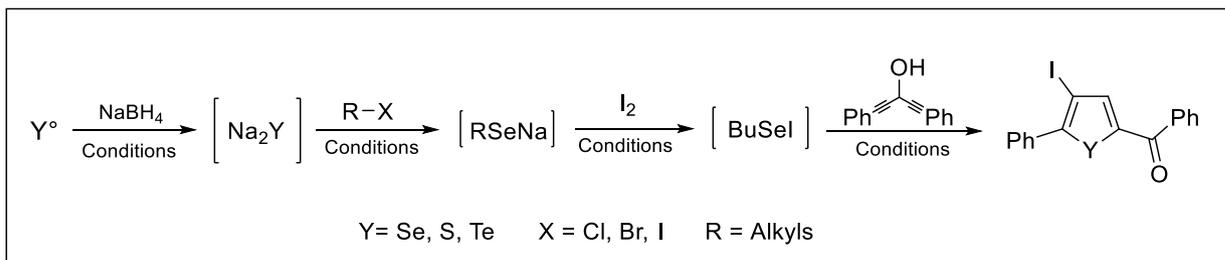
Esses heterociclos têm recebido crescente destaque na síntese orgânica devido às suas propriedades farmacológicas. Além disso, os calcogenofenos têm se destacado na química de materiais por suas propriedades optoeletrônicas.

**Palavras Chave:** 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol; pirróis; calcogenofenos.

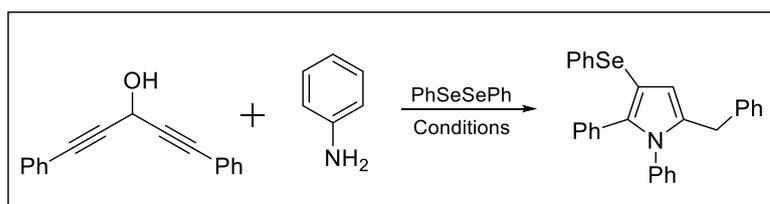
## ABSTRACT

This work explores a methodology that is efficient, versatile and simple to implement. It starts with the symmetrical alkyne 1,4-diin-3-ol for the synthesis of different selenophenes (**scheme a**) and pyrroles (**scheme b**), in good yields. The approach aims to generate selenium reagents in situ, such as butylselenenyl iodide, contributing to a more sustainable synthetic route.

**Scheme a.** Synthesis of chalcogenophenes from elemental selenium.



**Scheme b.** Synthesis of selenium-functionalized pyrrole.



These heterocycles have received increasing attention in organic synthesis due to their pharmacological properties. In addition, chalcogenophenes have been highlighted in materials chemistry for their optoelectronic properties.

**Key words:** 1,5-diphenylpenta-1,4-diyne-3-ol; pyrroles; chalcogenophenes.

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b> Compostos heterocíclicos.....	2
<b>Figura 2.</b> Compostos heterocíclicos com anéis fundidos.....	3
<b>Figura 3.</b> Heterociclos aromáticos de cinco membros.....	3
<b>Figura 4.</b> Compostos Heterocíclicos de selênio com atividade biológica.....	4
<b>Figura 5.</b> Célula solar orgânica.....	4
<b>Figura 6.</b> Distância das ligações carbono-carbono e carbono-hidrogênio no acetileno.....	5
<b>Figura 7.</b> Análise comparativa das distâncias de ligações no propino e no propeno.....	6
<b>Figura 8.</b> Derivados pirrólicos de interesse biológico.....	8
<b>Figura 9.</b> Derivados pirrólicos de interesse tecnológico.....	8
<b>Figura 10.</b> Exemplos de pirróis tri-substituídos obtidos por Hua e colaboradores.....	9
<b>Figura 11.</b> Exemplos de pirróis 1,2,3,4-tetrassubstituídos obtidos por Sabbaghan e colaboradores.....	11
<b>Figura 12.</b> Exemplo de 2,5-di-hidro-pirróis obtidos por Zeni e colaboradores.....	13
<b>Figura 13.</b> Exemplos calcogenofenos de interesse tecnológico.....	16
<b>Figura 14.</b> Exemplos calcogenofenos de interesse biológico.....	16
<b>Figura 15.</b> Exemplos dos dihidrofuranos obtidos por Zeni e colaboradores.....	21
<b>Figura 16.</b> Exemplos de calcogenofenos obtidos por Zeni e colaboradores.....	27
<b>Figura 17.</b> Selenofenos gerados a partir da ciclização do 5-difenil penta-1,4-diin-ol.....	33

## LISTA DE ESQUEMAS

<b>Esquema 1.</b> Ataque eletrofílico ao alcino.....	6
<b>Esquema 2.</b> Ataque nucleófilico a um alcino coordenado.....	7
<b>Esquema 3.</b> Rota para síntese de pirróis tri-substituídos.....	9
<b>Esquema 4.</b> Cicloadição catalisada por cobre de 1,4-difenil-1,3-diino com anilina.....	9
<b>Esquema 5.</b> Síntese de pirróis polissubstituídos usando cloreto de ferro (III).....	10
<b>Esquema 6.</b> Mecanismo da conversão de brometos de fenacila e dicarboxilatos de dialquila na presença do catalisador de ferro III para a formação de pirróis polissubstituídos.....	10
<b>Esquema 7.</b> Obtenção de pirróis polissubstituídos através da ação catalítica de nanobastões de óxido de zinco.....	11
<b>Esquema 8.</b> Síntese de 2,5-di-hidro-1H-pirróis através de 4-amino-butinol e dicalcogenetos de diorganila catalisada por sal de ferro III.....	12
<b>Esquema 9.</b> Síntese de 3-iodoindóis através da ciclização eletrofílica.....	13
<b>Esquema 10.</b> Proposta mecanística para ciclização eletrofílica promovida por iodo.....	14
<b>Esquema 11.</b> Síntese de 3-calcogenoindóis catalisada por iodeto de cobre de orto-alquilanilinas com dicalcogenetos.....	15
<b>Esquema 12.</b> Síntese de 3-calcogenoindóis catalisada por iodeto de cobre de orto-alquilanilinas com dicalcogenetos.....	15
<b>Esquema 13.</b> Síntese de 3-haloselenofenos via reações de ciclização eletrofílica.....	18
<b>Esquema 14.</b> Síntese de telurofenos partindo de teluroenina e difenil disselenetos catalizado por iodeto de cobre.....	18
<b>Esquema 15.</b> Síntese de selenofenos partindo de selenoeninas e dicalcogenetos de diorganila catalizado por iodeto de cobre.....	19
<b>Esquema 16.</b> Síntese de 3,4-bis(organoselanyl)-2,5-dihidrofuranos a partir de 1,4-butino-dióis e diorganil disselenetos usando sal de ferro como catalisador.....	20
<b>Esquema 17.</b> Síntese de benzo[b]furanos catalisados por ferro III.....	22
<b>Esquema 18.</b> Síntese de 4-iodo selenofeno.....	23
<b>Esquema 19.</b> Mecanismo proposto para formação de 4-iodo-selenofenos.....	24
<b>Esquema 20.</b> Síntese de 4-butilselenil-selenofeno.....	24

<b>Esquema 21.</b> antiadição regioespecífica do eletrófilo de selênio à ligação tripla do diin-ol.....	25
<b>Esquema 22.</b> Mecanismo proposto para obtenção de 4-butilselenilselenofeno....	26
<b>Esquema 23.</b> Rota reacional para obtenção de 4-iodo tiofeno e 4-bromo tiofeno...	26
<b>Esquema 24.</b> Síntese de 4-metiltio tiofeno.....	27
<b>Esquema 25.</b> Síntese do 1,5-difenil-1,4-diin-3-ol partindo de um alquinil lítio.....	28
<b>Esquema 26.</b> Síntese para obtenção de pirróis selênio funcionalizados.....	29
<b>Esquema 27.</b> Síntese para obtenção de pirróis selênio funcionalizados utilizando um catalisador metálico.....	29
<b>Esquema 28.</b> Reação de selenofenos a partir 1,4-diin-3-ol e disseleno de dibutila.....	29
<b>Esquema 29.</b> Síntese em duas etapas para obtenção de selenofeno, partindo do selênio elementar.....	30
<b>Esquema 30.</b> Síntese 4-iodo-selenofeno.....	30
<b>Esquema 31.</b> Síntese do disseleneto de dibutila.....	30
<b>Esquema 32.</b> Síntese de (5-benzil-3-(butilselanil)selenofen-2-il (fenil)metanona..	32
<b>Esquema 33.</b> Síntese de fenil(5-fenilselenofen-2-il)metanona.....	32
<b>Esquema 34.</b> Síntese do (4-iodo-5-fenilselenofen-2-il)(fenil)metanona espécies reativas de selênio geradas in situ.....	33
<b>Esquema 35.</b> Proposta de rota sintética para obtenção de 5-benzil-1,2-difenil-3-(fenilselanil)-1H-pirrol catalisado por iodeto de cobre.....	33
<b>Esquema 36.</b> Síntese do 5-benzil-1,2-difenil-3-(fenilselanil)-1H-pirrol catalisado por cloreto de ferro III.....	34

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIACOES

- AMP** aceptores moleculares pequenos
- CCD** cromatografia em camada delgada
- DCE** dicloroetano
- DCM** diclorometano
- DMF** dimetilformamida
- DMSO** dimetilsulfóxido
- NBS** n-bromo-succinamida
- OFETs** transistors orgânicos de efeito de campo
- OLEDs** diodos orgânicos emissores de luz
- OSC** células orgânicas solares

## **Sumário**

RESUMO .....	VI
LISTA DE FIGURAS .....	VIII
LISTA DE ESQUEMAS .....	IX
LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES .....	XI
<b>1 – INTRODUÇÃO .....</b>	<b>1</b>
<b>2 – REVISÃO DA LITERATURA.....</b>	<b>2</b>
2.1 Química de heterociclos .....	2
2.2. Alcinos na síntese orgânica .....	5
2.3. Síntese de pirróis .....	7
2.4. Síntese de calcogenofenos.....	16
2.5. 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol .....	22
<b>3 – OBJETIVOS .....</b>	<b>27</b>
<b>4 – METODOLOGIA.....</b>	<b>28</b>
4.1 Síntese do Material de partida .....	28
4.2. Síntese de pirróis .....	28
4.3 Síntese de selenofenos .....	29
4.3.1 Síntese de selenofenos através de selênio elementar.....	29
<b>5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>30</b>
5.1 Obtenção de selenofenos .....	30
5.2 Obtenção de pirróis .....	33
<b>6. CONCLUSÃO.....</b>	<b>34</b>
<b>7 – PERSPECTIVAS FUTURAS .....</b>	<b>34</b>
<b>8 – GESTÃO E APROVEITAMENTO DE RESÍDUOS .....</b>	<b>35</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>36</b>

## 1 – INTRODUÇÃO

Embora sejam conhecidos compostos de organoselênio há mais de um século, foi com a descoberta do dióxido de selênio ( $\text{SeO}_2$ ) por Riley, em 1931, que este primeiro reagente de selênio foi introduzido na síntese orgânica. Desde então, o dióxido de selênio tem sido usado para a oxidação de olefinas e de compostos carbonílicos na posição alfa. Inicialmente, essas reações foram utilizadas para elucidação de estruturas e posteriormente como uma etapa chave na síntese de produtos naturais. Por quarenta anos, o dióxido de selênio, bem como o selênio elementar e o selenocianato de potássio foram os únicos reagentes utilizados contendo selênio. Desde 1973 e o trabalho pioneiro de Barton, Clive, Reich, Sharpless e Sonoda, vários reagentes inorgânicos e orgânicos contendo um átomo de selênio ativo foram propostos. Estes provaram ser particularmente poderosos e estão sendo amplamente utilizados em química orgânica, especialmente para a síntese de produtos naturais (KRIEF; HEVESI, 2012, p.5).

Atualmente, a química do selênio vem se destacando através de novas metodologias que são amplamente utilizadas por químicos orgânicos sintéticos devido suas reações serem seletivamente específicas e muitas vezes sob condições muito brandas (KRIEF; HEVESI, 2012, p.12). O desenvolvimento de vias sintéticas eficientes para síntese de produtos bioativos, como produtos naturais e análogos, fármacos, agroquímicos, nano materiais, entre outros, nas bancadas de pesquisa e na indústria, é de grande interesse da química moderna (TIETZE; RACKELMANN, 2004).

Os compostos heterocíclicos são moléculas orgânicas que contêm pelo menos um átomo diferente do carbono em seu anel como o nitrogênio, oxigênio, selênio ou enxofre. A química dos compostos heterocíclicos é complexa e diversa, e a síntese dessas moléculas pode envolver uma variedade de reações químicas, como reações de ciclização, adição nucleofílica, reações de eliminação, reações de substituição, reações de redução e reações em cascata. Estes compostos são importantes para a indústria farmacêutica, pois muitos medicamentos são baseados em estruturas heterocíclicas. Esses medicamentos podem ser projetados para interagir com sistemas biológicos específicos, como enzimas e receptores, para tratar doenças ou melhorar a saúde. A introdução do átomo de selênio em uma molécula potencialmente bioativa pode aumentar drasticamente a atividade

biológica nativa do substrato. Eles apresentam propriedades biológicas únicas e são prevalentes em muitos compostos naturais e sintéticos farmacologicamente ativos. A síntese dessas moléculas é crucial para o desenvolvimento de novos medicamentos e produtos químicos industriais (SUN et al., 2020).

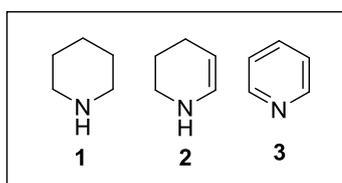
Em vista disso, os heterociclos de calcogênio têm atraído uma atenção significativa tanto no âmbito acadêmico quanto no industrial devido às suas aplicações versáteis em dispositivos eletrônicos e optoeletrônicos. Em especial, os calcogenofenos são amplamente utilizados em várias tecnologias, incluindo diodos orgânicos emissores de luz (OLEDs), transistores orgânicos de efeito de campo (OFETs), células solares orgânicas (OSC) e holografia fotorrefrativa. Além de suas contribuições para a ciência dos materiais, os calcogenofenos também foram reconhecidos por seu potencial farmacológico, sendo empregados para diversas finalidades, incluindo hepatoproteção, efeitos anticonvulsivos, propriedades antioxidantes, atividade antidepressiva e seu potencial como agentes anticâncer, antitumorais e antivirais (ZENI et al., 2015).

## 2 – REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Química de heterociclos

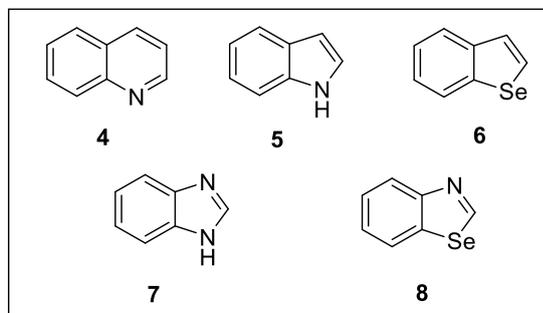
Muitos compostos heterocíclicos estão presentes na natureza e participam de muitos processos biológicos nos organismos vivos, estão presentes na estrutura do DNA, em alguns aminoácidos, plantas medicinais e como princípio ativo em inúmeros fármacos. O composto heterociclo é aquele no qual o ciclo possui ao menos um átomo diferente do carbono, como N, S, O, P, Se, Te, etc, sendo o oxigênio, enxofre e nitrogênio os mais comuns. Estes compostos diferem entre si de acordo com o tamanho e número de anéis, além da posição de seus heteroátomos. Assim, de forma geral, podem-se agrupar os compostos heterocíclicos em: heterocicloalcanos, como a piperidina **1**, heterocicloalquenos, como a 1,2,3,4-tetraidropiridina **2** e heteroaromáticos, como a piridina **3** (Figura 1) (STEFANI, 2009).

Figura 1. Compostos heterocíclicos



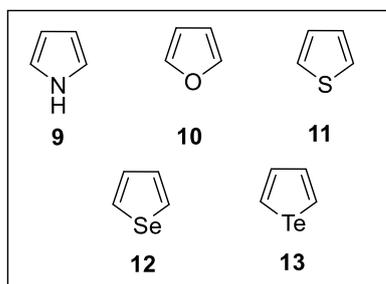
Ademais, dos três grupamentos citados, os heterociclos podem apresentar anéis fundidos e mais de um heteroátomo em sua estrutura, como a quinolina **4**, 1H-indol **5**, benzo[b]selenofeno **6**, 1H-benzo[d]imidazol **7** e o benzo[d][1,3]selenazol **8** (Figura 2) (STEFANI, 2009).

**Figura 2.** Compostos heterocíclicos com anéis fundidos.

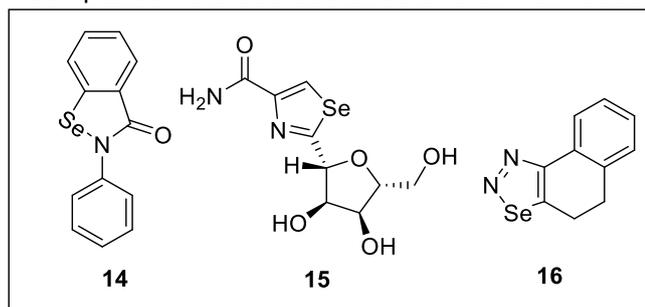


Os heterociclos aromáticos de cinco membros como pirrol **9**, furano **10** e tiofeno **11**, selenofeno **12** e o telurofeno **13**, são derivados do ânion ciclopentadienil pela substituição do grupo CH por NH, O, S, Se e Te, respectivamente (Figura 3). Comparando suas reatividades tem-se em ordem crescente: tiofeno, furano e pirrol (GUPTA et al, 1999).

**Figura 3.** Heterociclos aromáticos de cinco membros.

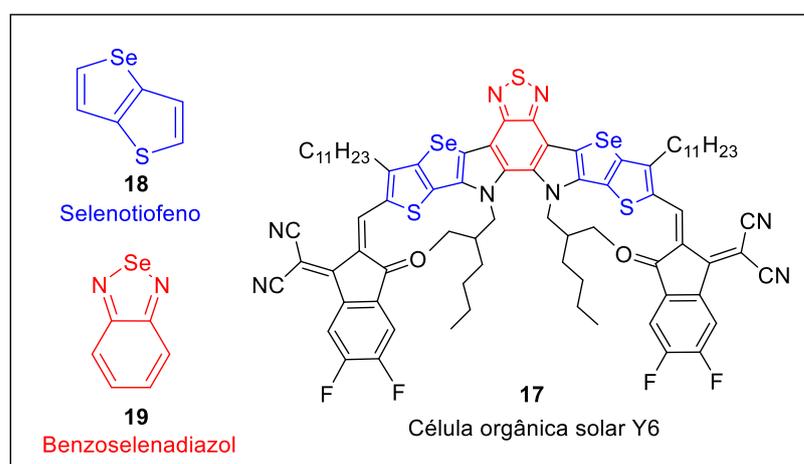


Dentro as muitas aplicações desses compostos, podem-se destacar em diversas áreas, já que os compostos heterocíclicos formam a maior e mais diversa família de fragmentos moleculares usados em síntese orgânica. Os compostos heterocíclicos contendo selênio em seu anel são uma classe de moléculas orgânicas com propriedades únicas de interesse na química e na bioquímica. O selênio é um elemento químico com propriedades semelhantes ao enxofre, podendo substituí-lo. (SUN et al., 2020). Os compostos heterocíclicos contendo selênio apresentam atividade antioxidante e anti-inflamatória como o ebselen **14**, antitumoral como o selenazofurin **15** e antimicrobianos como os compostos derivados de dihidronafto selenadiazóis **16** (Figura 4) (KOKETSU et al, 2011).

**Figura 4.** Compostos Heterocíclicos de selênio com atividade biológica.

Além das áreas da química medicinal e farmacológica os compostos heterocíclicos de selênio têm se destacado no âmbito da química de materiais como os aceptores moleculares pequenos (AMP) são uma classe de materiais que ganharam atenção significativa no campo das células solares orgânicas. Esses materiais possuem propriedades atraentes que os tornam adequados para uso e são altamente eficientes, são capazes de permitir níveis de eficiência que são difíceis de alcançar usando aceptores de fulereno tradicionais (HAN et al, 2020).

Um novo AMP chamado Y6 **17** foi recentemente introduzido na comunidade de pesquisa. Este material demonstrou a capacidade de gerar células solares orgânicas de alto desempenho com impressionantes níveis de eficiência de 15,7%, os pesquisadores empregaram uma estratégia envolvendo a substituição de átomos de selênio (Se) dentro dos AMP do tipo Y6, os pesquisadores observaram que a introdução de átomos de selênio causa uma mudança no espectro de absorção dos AMP para comprimentos de onda mais longos, essa mudança indica que os AMP são capazes de absorver uma faixa mais ampla de luz solar, o que é benéfico para a conversão de energia, a alteração estrutural do anel onde o tienotiofeno **18** e o benzotiadiazol **19** passam a ser respectivamente um selenotiofeno e um benzoselenadiazol (**Figura 5**) (HAN et al, 2020).

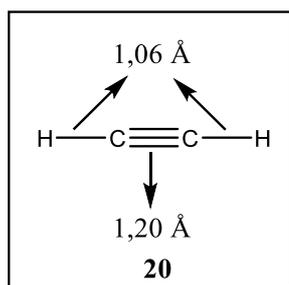
**Figura 5.** Célula solar orgânica.

## 2.2. Alcinos na síntese orgânica

Os alcinos são hidrocarbonetos que possuem uma ligação tripla carbono-carbono e seguem a fórmula molecular  $C_nH_{2n-2}$ . O alcino mais simples é o acetileno ( $HC\equiv CH$ ), quando a ligação tripla está localizada no final de uma cadeia carbônica, são os alcinos monossustituídos ou terminais. Em contraste, alcinos dissustituídos ( $RC\equiv CR'$ ) apresentam ligações triplas internas, a característica mais destacada na química do acetileno e dos alcinos terminais é a sua natureza ácida, estes compostos são os mais ácidos de todos os hidrocarbonetos (CAREY, 2000).

Tomando como base o alcino mais simples, o acetileno **20** adota uma configuração linear, apresentando uma distância de ligação entre os átomos de carbono de 1,20 angströms e distâncias de ligação carbono-hidrogênio de 1,06 angströms (**Figura 6**), esta característica se estende as ligações triplas internas (CAREY, 2000).

**Figura 6.** Distância das ligações carbono-carbono e carbono-hidrogênio no acetileno.

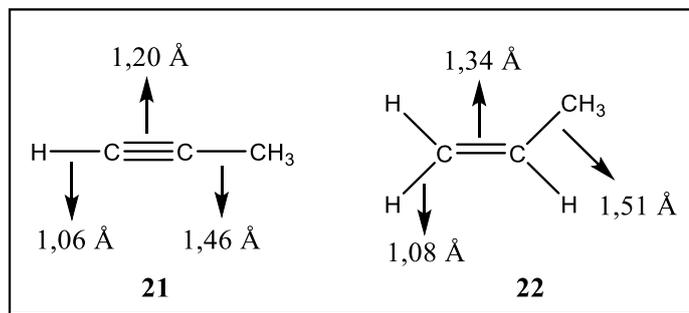


Os alcinos, embora compartilhem semelhanças com alcanos e alcenos, destacam-se por apresentar uma geometria linear. Adicionalmente, suas ligações C-C e C-H são caracterizadas por serem mais curtas e fortes, contribuindo para uma estrutura molecular distinta. Além disso, observa-se um significativo aumento na acidez da ligação C-H em alcinos, conferindo propriedades químicas particulares a essa classe de hidrocarbonetos (CAREY, 2000).

Este padrão persiste nos alcinos de ordem superior, como evidenciado na análise comparativa entre propino **21** e propeno **22** (**Figura 7**). À medida que o caráter s aumenta, também aumenta a eletronegatividade do carbono, os hidrogênios das ligações C-H se comportam como se estivessem ligados a um carbono cada vez mais eletronegativo. Essa observação marca a influência significativa que a natureza da hibridização exerce sobre as propriedades

estruturais das moléculas, evidenciando a sutil complexidade das interações intramoleculares (CAREY, 2000).

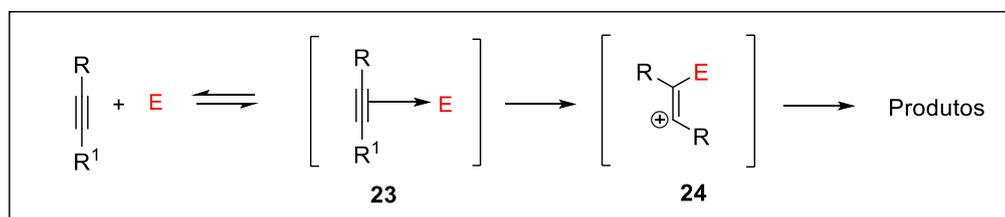
**Figura 7.** Análise comparativa das distâncias de ligações no propino e no propeno.



Em relação a reatividade os alcinos geralmente demonstram menor reatividade em comparação com os alcenos na presença de vários eletrófilos. A interação entre o eletrófilo e o alcino inicia o mecanismo, levando à formação de um complexo  $\pi$  **23** reversível, esse complexo pode sofrer reorganização, gerando o intermediário reativo **24** (**Esquema 1**) O mecanismo consiste na formação inicial do complexo  $\pi$  pela interação entre o eletrófilo e o alcino. Esse complexo é formado de forma reversível e, em seguida, pode se reorganizar no intermediário reativo, carbocátion vinílico **24**, a reação subsequente leva aos produtos de adição (CAREY; SUNDBERG, 2007).

Essa reatividade reduzida pode ser atribuída aos elétrons  $\pi$  firmemente retidos nas ligações  $\text{C}\equiv\text{C}$ , tornando-os menos propensos a reações de adição eletrofílica, além disso essa diferença de reatividade se dá pela energia substancialmente mais alta do intermediário de cátion vinílico **24** que é formado pelo ataque eletrofílico ao alcino (CAREY; SUNDBERG, 2007).

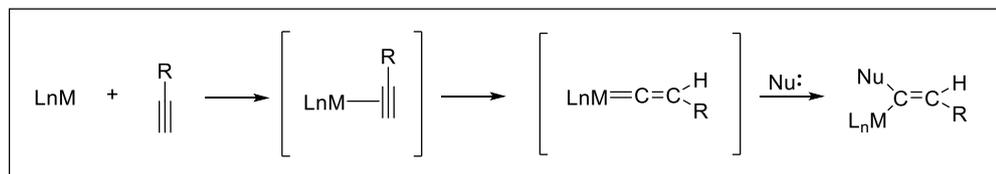
**Esquema 1.** Ataque eletrofílico ao alcino.



Em relação a nucleófilos, embora os alcinos possam passar por adições nucleofílicas em condições suaves, os produtos resultantes costumam ser intermediários sintéticos que passam por transformações subsequentes (CAREY; SUNDBERG, 2007). Por normalmente não reagirem prontamente com nucleófilos., a reatividade dos alcinos a nucleófilos pode ser aumentada com a coordenação a

um centro metálico, devido à interação metal-ligante, que resulta em uma rede com atração de densidade de elétrons dos ligantes de hidrocarbonetos insaturados para os centros metálicos, essa ação foi reconhecida como uma das principais etapas dos ciclos catalíticos de várias reações catalíticas (**Esquema 2**).

**Esquema 2.** Ataque nucleófilico a um alcino coordenado.

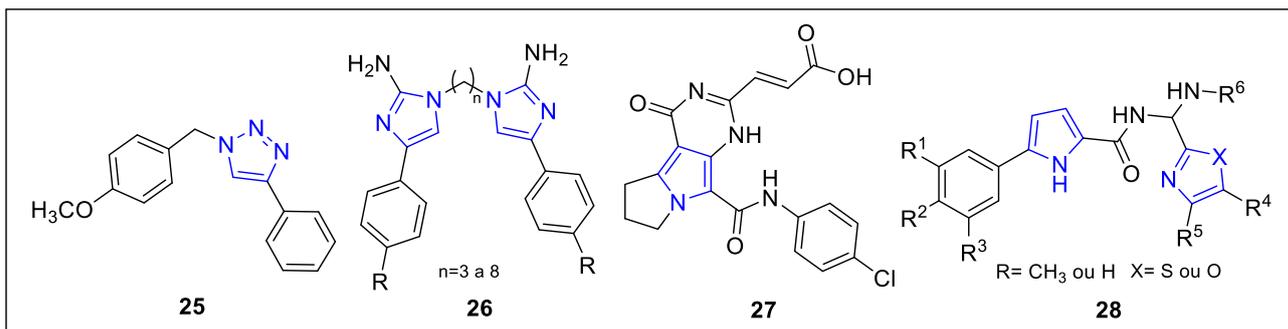
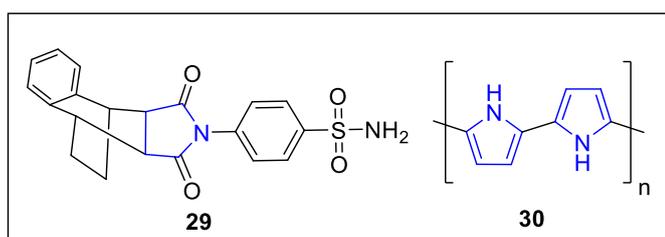


O ataque nucleófilico de um ligante insaturado coordenado pode ocorrer por um mecanismo de esfera externa, no qual um nucleófilo ataca diretamente o ligante coordenado, ou por um mecanismo de esfera interna, no qual um nucleófilo primeiro se coordena a um centro metálico, seguido por uma reação migração tipo 1,2 (BAI; CHEN; JIA, 2014).

Os alcinos, servem como substratos na síntese de compostos heterocíclicos, têm um fascínio especial devido à sua ampla gama de reatividade, alta tolerabilidade em relação aos substituintes, quimiosseletividade notável e a capacidade de se envolver com nucleófilos e eletrófilos (NETO; ZENI, 2020).

### 2.3. Síntese de pirróis

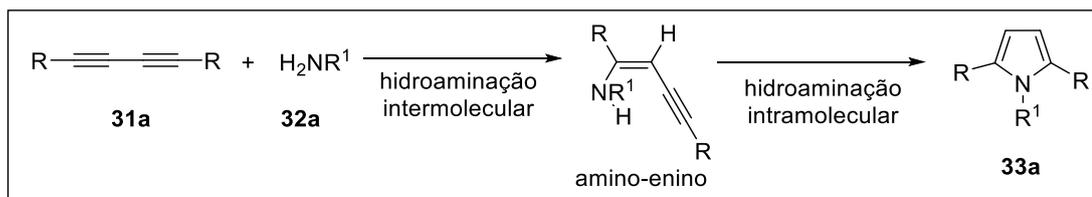
O núcleo de pirrol surge com destaque em uma infinidade de produtos naturais biologicamente dinâmicos e substâncias farmacologicamente potentes, abrangendo um espectro diversificado de compostos bioativos sintéticos a entidades de ocorrência natural. Reconhecidos por seus profundos impactos biológicos, os derivados do pirrol apresentam uma ampla gama de atividades, abrangendo propriedades antibacterianas **25**, antifúngicas **26**, analgésicas **27**, anti-inflamatórias **27** e anti-HIV-1 **28** (**Figura 8**). Além disso, a versatilidade das estruturas baseadas em pirrol as posiciona como blocos de construção fundamentais na síntese de compostos aplicáveis nos domínios da agroquímica e da ciência dos materiais, evidenciando a ampla utilidade desses compostos em vários setores. Os derivados de pirrol desempenham papéis fundamentais como inibidores de corrosão **29**, solventes para resinas, catalisadores para polimerizações **30** e componentes essenciais em processos metalúrgicos (**Figura 9**) (NETO; ZENI, 2020).

**Figura 8.** Derivados pirrólicos de interesse biológico.**Figura 9.** Derivados pirrólicos de interesse tecnológico.

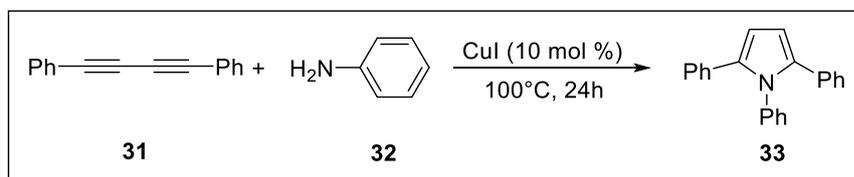
A síntese de pirróis geralmente emprega a ciclização catalisada por cobre de alcinos, um método amplamente utilizado devido a seus benefícios, como disponibilidade, menor toxicidade e sustentabilidade econômica e ambiental. Dentro das diversas técnicas de ciclização catalisada por cobre de alcinos, a utilização da ciclização intramolecular envolvendo aminoínois, alcinonas ou derivados de N-propargil surge como uma via eficiente para a síntese de pirrol.

Em 2010, Hua e colaboradores, relataram a síntese bem-sucedida de pirróis 2,5-substituídos foram obtidos através da reação catalisada por cobre de alcinos terminais com aminas primárias. A reação ocorre de forma direta para a formação de pirróis 1,2,5-trissubstituídos **33a** a partir da hidroaminação intramolecular do intermediário amino-enino, que pode ser formado pela hidroaminação intermolecular seletiva do 1,3-butadiino **31a** com a amina primária **32a** (**Esquema 3**). Esse é um método atraente para a síntese de pirróis 1,2,5-trissubstituídos **33** devido à economia de átomos e à versatilidade dos materiais de partida, os pesquisadores relataram as condições otimizadas da reação *one-pot* partindo 1,4-difenil-1,3-diino **31** com anilina **32** (10 equiv) catalisada por iodeto de cobre (10 mol%) á 100°C por 24h (**Esquema 4**) (ZHENG; HUA, 2010).

**Esquema 3.** Rota para síntese de pirróis tri-substituídos.

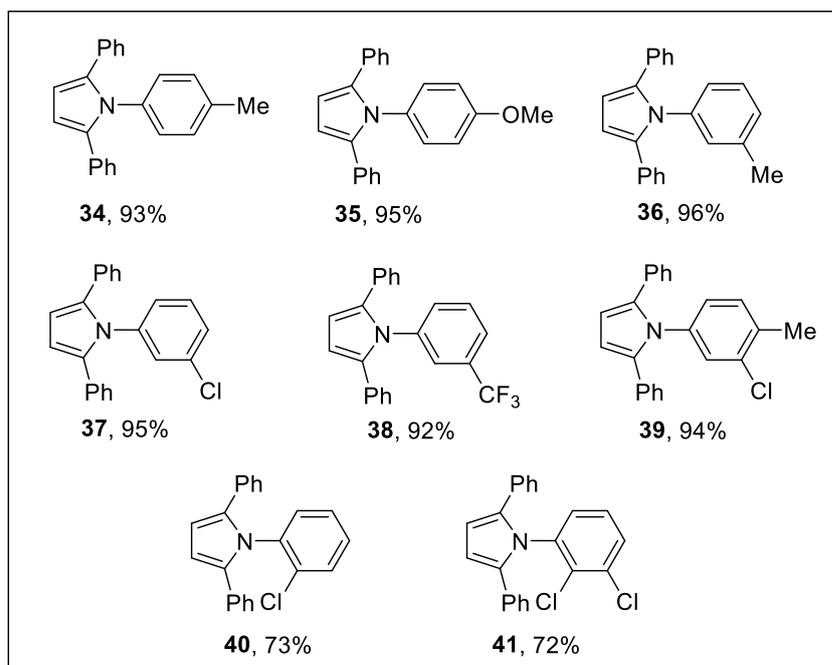


**Esquema 4.** Cicloadição catalisada por cobre de 1,4-difenil-1,3-diino com anilina.



A metodologia foi estendida utilizando uma ampla gama de anilinas diversamente funcionalizadas, inclusive ricas em elétrons, como 4-metilanilina, 4-metoxianilina e 3-metilanilina, e as deficientes em elétrons, como anilinas substituídas com monoclora, diclora e trifluorometil, foram consideradas adequadas obtendo 1,2,5-trissubstituídos pirróis **34-41** com bons a altos rendimentos (**Figura 10**), esses resultados revelaram claramente que o efeito de elétrons dos substituintes nas anilinas poderia ser negligenciado. Além disso, a reatividade relativamente baixa das anilinas orto-substituídas, em comparação com as metassubstituídas, provavelmente devido ao impedimento estérico do substituinte na posição orto das anilinas (ZHENG; HUA, 2010).

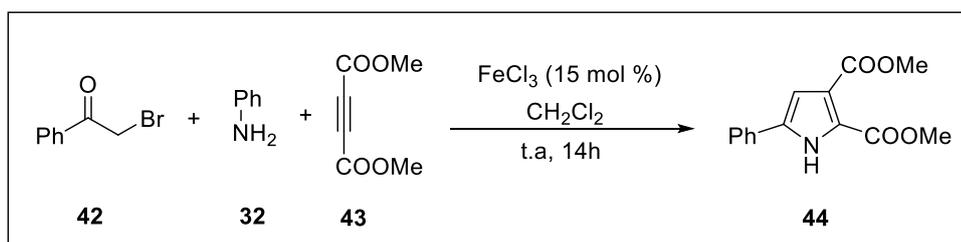
**Figura 10.** Exemplos de pirróis tri-substituídos obtidos por Hua e colaboradores.



No mesmo ano, Das e colaboradores, relataram a síntese de pirróis polisubstituídos através do tratamento de brometo de fenacila, ou seus derivados,

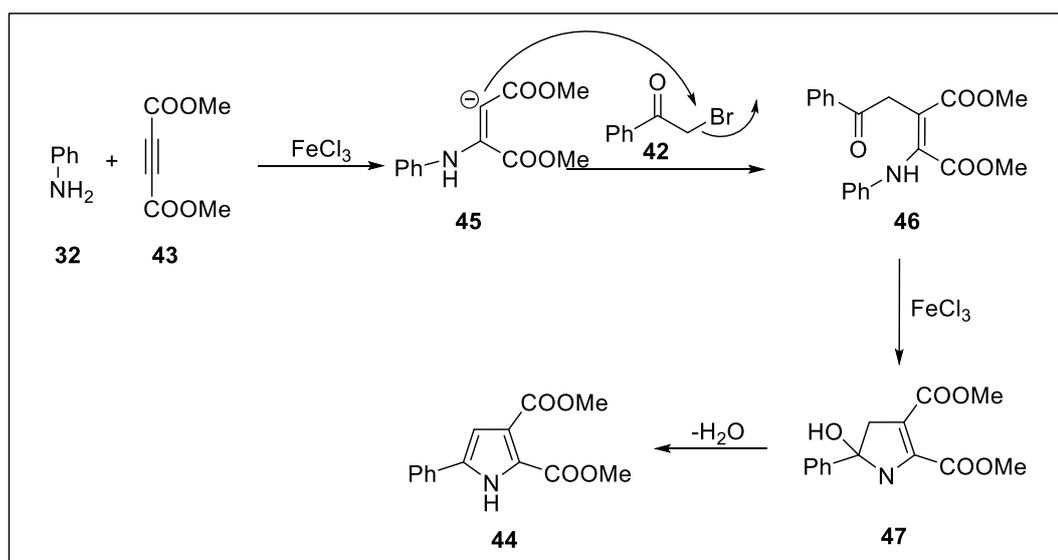
com amina e acetilenodicarboxilato de dialquila na presença de uma quantidade catalítica de cloreto de ferro (III) em temperatura ambiente por 14 horas, o tratamento do brometo de fenacila **42** com anilina **32** e dimetilacetilenodicarboxilato **43** nessas condições de reação, resultou no pirrol trissubstituído **44**. (**Esquema 5**). A metodologia foi estendida para aminas aromáticas e alifáticas que sofreram a conversão igualmente bem. Os derivados do brometo de fenacil que contêm grupos de retirada de elétrons também produziram os pirróis polissubstituídos sem problemas (DAS et al., 2010).

**Esquema 5.** Síntese de pirróis polissubstituídos usando cloreto de ferro (III).



O possível mecanismo dessa conversão envolve a reação inicial da anilina **32** com o acetilenodicarboxilato de dialquila **43** na presença do catalisador para formar o ânion **45** que, em seguida, ataca o brometo de fenacila **42** para produzir o intermediário **46**. A ciclização subsequente do intermediário **47** seguida de desidratação, obteve-se o pirrol polissubstituído **44** (**Esquema 6**) (DAS et al., 2010).

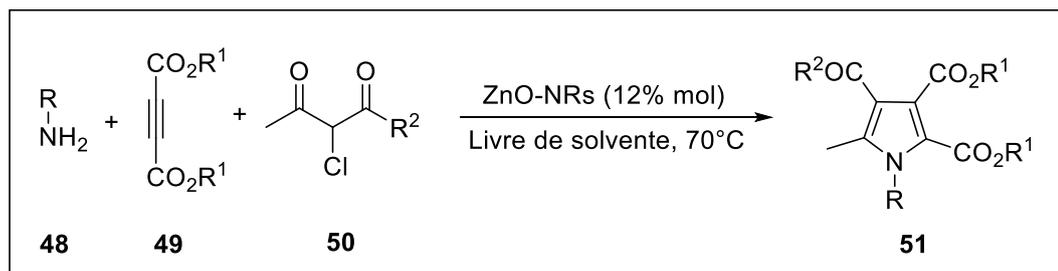
**Esquema 6.** Mecanismo da conversão de brometos de fenacila e dicarboxilatos de dialquila na presença do catalisador de ferro III para a formação de pirróis polissubstituídos.



Outra reação de três componentes, que envolveu alquilaminas primárias, acetilenodicarboxilatos de dialquila e 2-cloro-1,3- dicarbonila, foi reportada em 2015 por Sabbaghan e colaboradores, a reação *one pot* foi catalisada por nanobastões

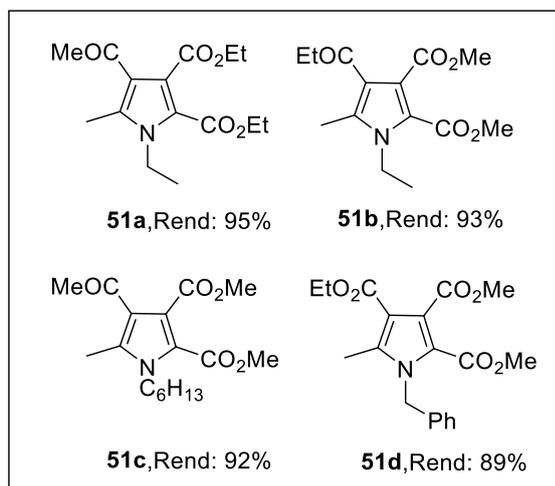
de óxido de zinco, foi descrita para a preparação de pirróis polissubstituídos, nas condições otimizadas, a reação das alquilaminas (1mmol) **48** com acetileno dicarboxilatos de dialquila (1mmol) **49** e  $\alpha$ -clorocetonas (1mmol) **50** na presença de nanobastões de ZnO (ZnO-NRs, 12% mol) como catalisadores sem adição de solvente orgânico a 70 °C resultou em pirróis polissubstituídos **51** em excelentes rendimentos (**Esquema 7**) (SABBAGHAN et al., 2015).

**Esquema 7.** Obtenção de pirróis polissubstituídos através da ação catalítica de nanobastões de óxido de zinco.



Uma série de pirróis 1,2,3,4-tetrassubstituídos **51a-d** foram preparadas (**Figura 11**) a partir de várias alquilaminas, acetileno dicarboxilatos de dialquila e 2-cloro-1,3 dicarbonilas. As aminas aromáticas não produziram os produtos desejados (SABBAGHAN et al., 2015).

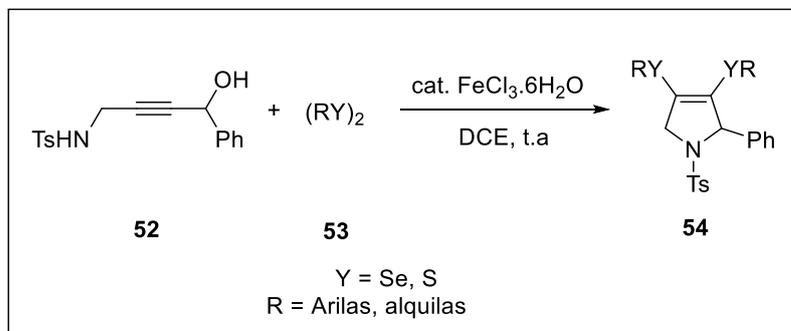
**Figura 11.** Exemplos de pirróis 1,2,3,4-tetrassubstituídos obtidos por Sabbaghan e colaboradores.



Novamente o cloreto de ferro III apresentou ação catalítica eficiente para a síntese de dihidropirróis **54** partindo do 4-amino-butiinol, conforme descrito por Zeni e colaboradores em 2015, a reação foi realizada pela adição de disselenetos de diorganila ou dissulfeto de difenila **53** (1,1 equiv) a uma solução de FeCl<sub>3</sub>.6H<sub>2</sub>O (20 mol%) em DCE (dicloroetano) (2,5 mL), sob atmosfera de ar, em temperatura

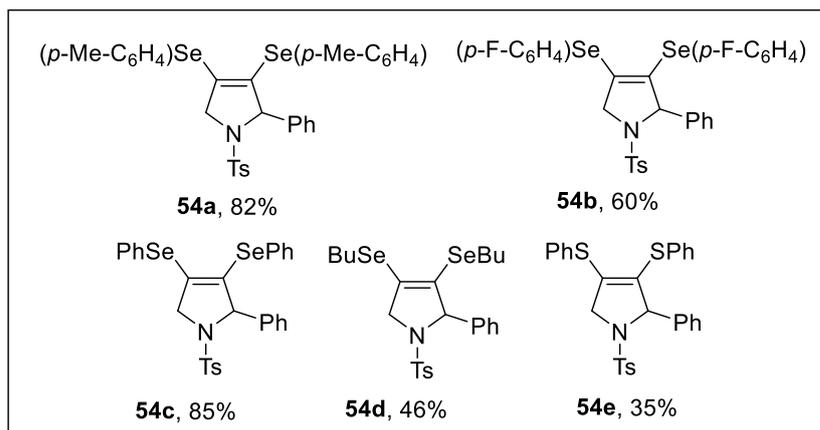
ambiente. Após 15 minutos, a essa temperatura, foi adicionado o 4-amino-butinol **52** (0,25 mmol). A mistura resultante foi agitada à temperatura ambiente durante 10-24h (**Esquema 8**) (ZENI et al, 2015).

**Esquema 8.** Síntese de 2,5-di-hidro-1H-pirróis através de 4-amino-butinol e dicalcogenetos de diorganila catalisada por sal de ferro III.



Os autores investigaram a influência dos diferentes substituintes ligados aos dicalcogenetos e os produtos obtidos **54a-e** apresentaram rendimentos de 35 a 85 % (**Figura 12**) assim, a reação do 4-amino-butinol com disselenetos de arila ricos ou neutros em elétrons proporcionou altos rendimentos dos produtos ciclizados desejados. Sob essas condições, o disseleneto de arila com deficiência de elétrons foi menos eficaz, mas também forneceu o produto com rendimento aceitável, a partir das reações entre o amino-butinol com o disseleneto de dibutila, o correspondente 2,5-di-hidro-1H-pirrol também foi produzido com rendimento moderado, esse rendimento moderado pode ser explicado pela baixa estabilidade dos selenetos de alquila, que sofrem eliminação do beta-selenóxido durante o processo de purificação ou processo reacional, resultando no produto final sem o grupo selênio incorporado na estrutura. No caso do dissulfeto de difenila, o 2,5-diidro-1H-pirrol foi obtido com baixo rendimento, como a força da ligação enxofre-enxofre dos dissulfetos é mais forte do que a ligação selênio-selênio dos disselenetos, a incorporação de ferro nos dissulfetos foi prejudicada, influenciando os rendimentos da reação. (ZENI et al, 2015).

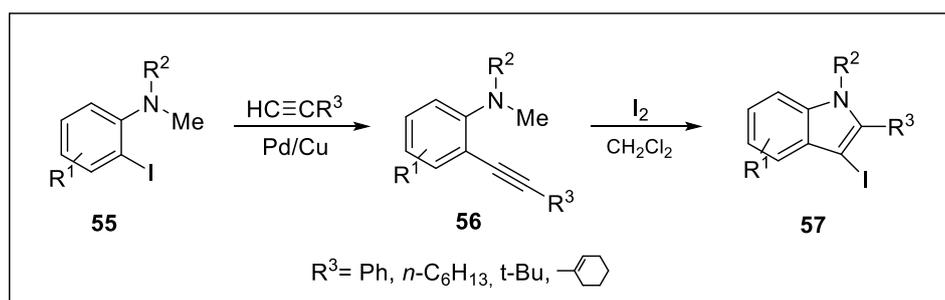
**Figura 12.** Exemplo de 2,5-di-hidro-pirróis obtidos por Zeni e colaboradores.



Os indóis são compostos bicíclicos que derivam estruturalmente dos pirróis, esses compostos desempenham um papel fundamental em diversos produtos naturais de grande relevância biológica, revelando propriedades terapêuticas que se estendem por uma ampla variedade de alvos. Os sistemas de indol não apenas exibem atividades farmacológicas, mas também figuram de maneira significativa em produtos de grande destaque comercial. Esses incluem agroquímicos, óleos essenciais, cosméticos, fragrâncias aromatizantes, corantes e compostos fotossensibilizadores, ampliando assim a sua presença e impacto em diferentes setores (NETO; ZENI, 2020).

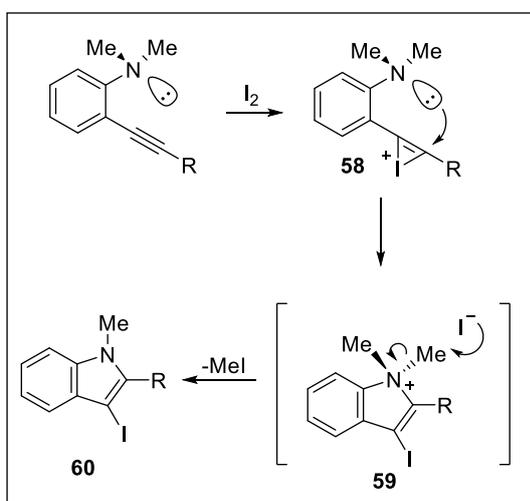
Em 2004 Yue e Larock, relataram uma abordagem eficiente para a síntese de 3-iodoindóis **57** envolvendo o acoplamento catalisado por paládio/cobre de N,N-dialquil-o-iodoanilinas **55** e alcinos terminais, seguido de ciclização eletrofílica (**Esquema 9**), os aril-alcinos **56** precursores dos indóis foram prontamente preparados pelo acoplamento Sonogashira de N,N-dialquil-o-iodoanilinas **55** e alcinos terminais com rendimentos entre 70 e 94%, em seguida em menos de 2 horas à temperatura ambiente o 3-iodoindóis são obtidos com rendimentos de 73 a 100%, e apenas traços do sal de triodeto de indólio foi observado e este foi facilmente remediado adicionando tiosulfato de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) para a decomposição espontânea do sal de triodeto (YUE; LAROCK, 2004).

**Esquema 9.** Síntese de 3-iodoindóis através da ciclização eletrofílica.



Os autores também propuseram um modelo mecanístico para essas reações, a ciclização ocorrem através do antiataque do eletrófilo pelo nitrogênio do grupo N,N-dialquilamino no alquino **58**, resultando na formação de um sal de iodoindólio **59**. Esse sal passa por uma remoção eficiente do grupo metil por meio de um deslocamento SN2, catalisado pelo iodeto presente na mistura reacional, gerando o produto desejado **60** (**Esquema 10**). A solução aquosa saturada de tiosulfato de sódio (Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) foi empregada para remover o I<sub>2</sub> não reagido e para fornecer mais nucleófilos de iodeto, favorecendo o deslocamento SN2 (YUE; LAROCK, 2004).

**Esquema 10.** Proposta mecanística para ciclização eletrofílica promovida por iodo.



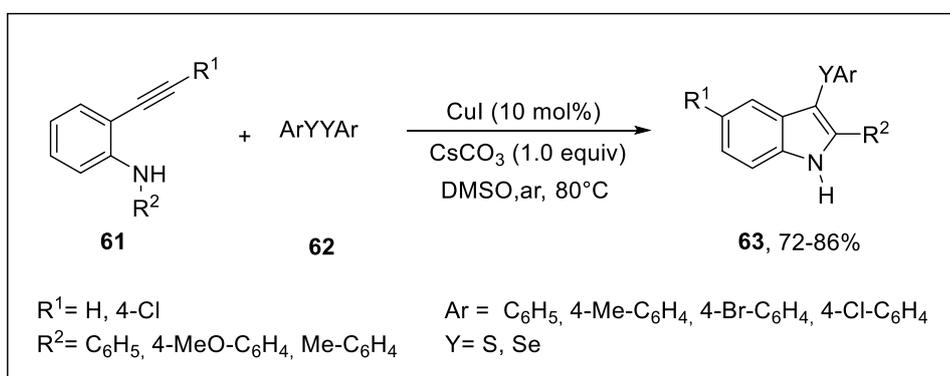
A interação colaborativa entre alcinos e compostos de nitrogênio como substratos em reações de ciclização catalisadas por metais de transição surge como uma alternativa valiosa e eficaz para a síntese de inúmeros compostos heterocíclicos contendo um átomo de nitrogênio no anel, a ativação de alcinos por meio da catálise de metais de transição, juntamente com a subsequente adição intramolecular ou intermolecular de nucleófilos, surgiu como uma estratégia robusta para a criação desses compostos (NETO; ZENI, 2020).

Os complexos de metais de transição contendo bismuto, cobalto, cobre, ouro, índio, irídio, ferro, manganês, mercúrio, níquel, paládio, platina, rênio, rutênio, escândio, prata, titânio, tungstênio, zinco e zircônio foram empregados como catalisadores ativos para a ativação de alcinos (NETO; ZENI, 2020).

Os sais de cobre destacaram-se como catalisadores altamente valiosos e potentes na síntese orgânica, principalmente na facilitação de formações de ligações carbono-carbono e carbono-heteroátomo, as vantagens se estendem a

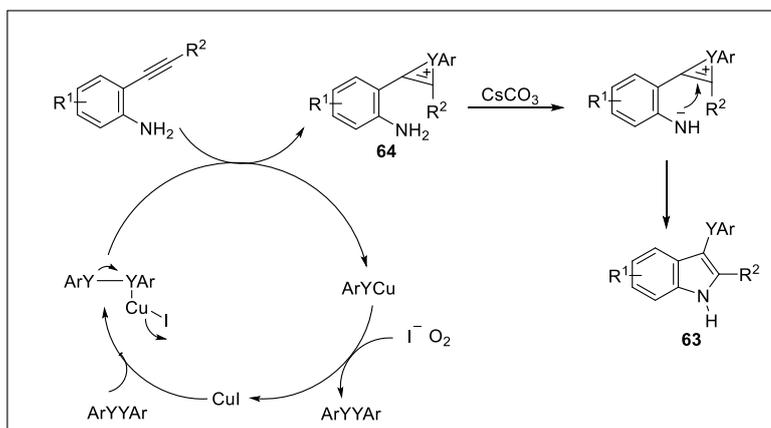
relação custo-benefício, excelente acessibilidade e adaptabilidade a uma gama diversificada de grupos funcionais. Diversos sistemas N-heterocíclicos foram obtidos por meio de reações de ciclização intramoleculares e intermoleculares catalisadas por cobre. Vários métodos sintéticos que utilizam alcinos na formação de ligações carbono-nitrogênio catalisadas por sal de cobre foram empregados para produzir indóis, a síntese de 3-calcogenoindóis **63** é obtida com eficiência por meio da ciclização em cascata catalisada por cobre de orto-alkililanilinas **61** com dicalcogenetos **62** (**Esquema 11**) (NETO; ZENI, 2020).

**Esquema 11.** Síntese de 3-calcogenoindóis catalisada por iodeto de cobre de orto-alkililanilinas com dicalcogenetos.



As descobertas sugerem que o catalisador de cobre desempenha um papel crucial na facilitação da clivagem da ligação calcogênio-calcogênio, resultando na formação de uma espécie de calcogênio eletrofílico. Essa espécie, por sua vez, ativa a ligação tripla carbono-carbono das orto-alkililanilinas por meio da geração de um cátion calcogenônio **64**. O ataque intramolecular do nitrogênio no cátion **64** leva à formação dos correspondentes 3-calcogênio-indóis **63** (**esquema 12**) (NETO; ZENI, 2020).

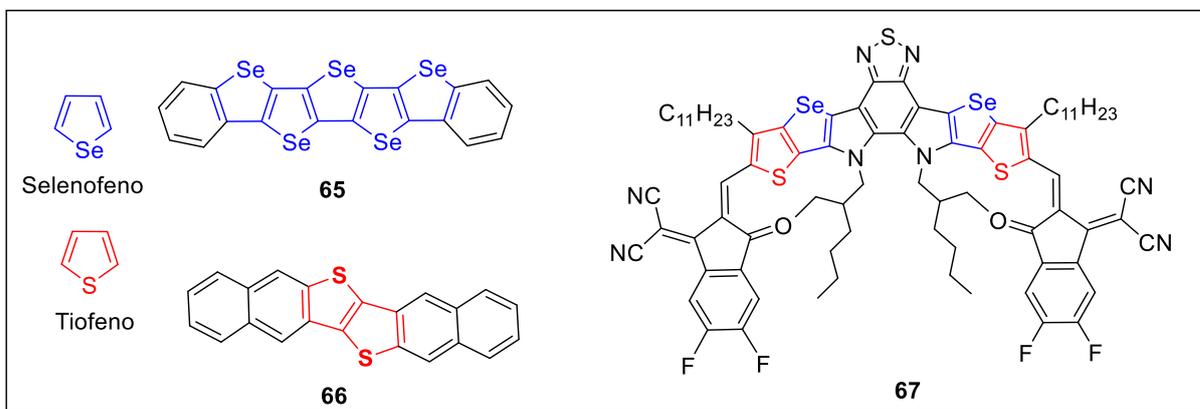
**Esquema 12.** Síntese de 3-calcogenoindóis catalisada por iodeto de cobre de orto-alkililanilinas com dicalcogenetos.



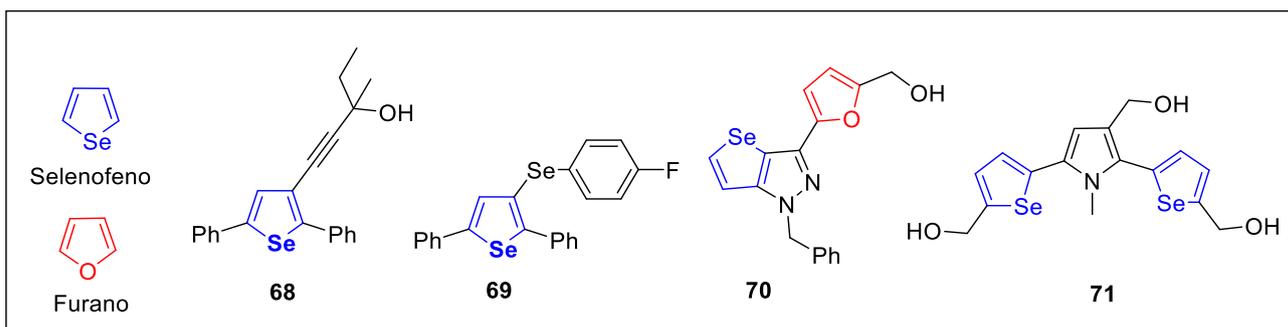
## 2.4. Síntese de calcogenofenos

Os heterociclos de calcogênio têm atraído uma atenção significativa dos setores acadêmico e industrial devido às suas aplicações versáteis em vários dispositivos eletrônicos e optoeletrônicos. Em especial, os calcogenofenos têm sido amplamente utilizados em diodos orgânicos emissores de luz **65** (OLEDs), transistores orgânicos de efeito de campo **66** (OFETs), células solares orgânicas **67** (OSC) e holografia fotorrefrativa (**Figura 13**). Além de suas contribuições para a ciência dos materiais, os calcogenofenos têm apresentado potencial farmacológico. Eles são empregados por suas propriedades hepatoprotetoras, anticonvulsivantes **68**, antidrepressivas **69**, antioxidantes, anticancerígenas **70**, antitumorais **71** e antivirais (**Figura 14**) (ZENI et al, 2015).

**Figura 13.** Exemplos calcogenofenos de interesse tecnológico.



**Figura 14.** Exemplos calcogenofenos de interesse biológico.



Devido à sua importância farmacológica e à sua função na ciência dos materiais, esforços substanciais foram dedicados ao desenvolvimento de novas metodologias para a síntese direta de calcogenofenos (ZENI et al, 2015).

Até o momento, duas estratégias principais têm sido documentadas para a síntese de calcogenofenos. A primeira estratégia envolve a incorporação de reagentes de calcogênio, tanto eletrofílicos quanto nucleofílicos, em precursores acíclicos apropriados, esta etapa é seguida por uma intrincada ciclização

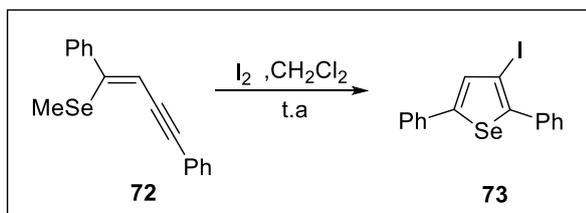
intramolecular. Em termos de especificidade, as reações de calcogenação demonstram uma notável regioseletividade e estereosseletividade elevadas. Esse comportamento favorece a formação de intermediários com arranjos estruturais ideais, facilitando assim a subsequente fase de ciclização direta do calcogênio (ZENI et al, 2015).

Uma segunda abordagem envolve a meticulosa preparação de um substrato organocalcogênico apropriado, seguida por uma ciclização facilitada por metal de transição ou uma reação eletrofílica de ciclização. Neste processo, a ciclização de substratos organocalcogênicos é desencadeada pela ativação de um centro reativo, frequentemente uma ligação carbono-carbono insaturada, mediada por um metal de transição ou uma fonte eletrofílica, posteriormente, ocorre uma ciclização nucleofílica do calcogênio. Uma notável vantagem dessa metodologia mais recente reside na versatilidade do intermediário formado, tornando-o propício para diversas transformações subsequentes. Especialmente, destaca-se sua aplicabilidade em reações especiais de acoplamento cruzado (ZENI et al, 2015).

As ciclizações eletrofílica de compostos insaturados provou ser um método eficiente de etapa única para a construção de unidades heterocíclicas substituídas como os furanos, selenofenos, tiofenos, benzo[*b*]furanos, benzo[*b*]selenofenos, benzo[*b*]tiofenos, essas reações acontecem por meio de um mecanismo intramolecular envolvendo um intermediário catiônico, em particular os halocalcogenofenos são derivados importantes que oferecem uma oportunidade para maior funcionalização, destacando os iodo-selenofenos e bromo-selenofenos são substratos em uma variedade de reações de formação de ligação como C-C, C-N e C-S (ZENI et al, 2015).

Em 2007, Zeni e colaboradores, relataram a síntese de 3-haloselenofenos utilizando selenoeninas como substrato, as selenoeninas utilizadas como material de partida foram preparadas no processo de hidroselenação de alquinos, nas condições otimizadas, a reação de (*Z*)-selenoenina (1equiv.) **72** com iodo (1 equiv.) em diclorometano como solvente em temperatura ambiente levou ao produto desejado 2,5-difenil-3-iodoselenofeno **73** com 90% de rendimento, após 30 minutos (**Esquema 13**) (ZENI et al, 2007).

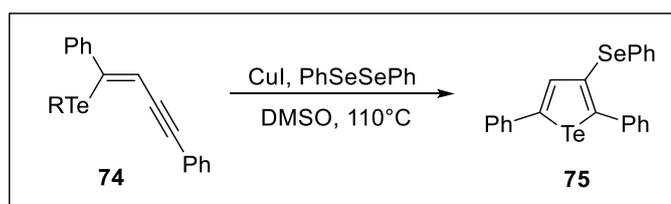
**Esquema 13.** Síntese de 3-haloselenofenos via reações de ciclização eletrofílica.



Os autores exploraram a natureza do grupo diretamente ligado ao átomo de selênio, utilizando grupos alquilas e arilas, os resultados apontaram que os grupos metil, etil e n-butila ligados ao selênio levaram a formação de produtos com alto rendimento em um curto período de tempo, as selenoeninas tendo grupos tercbutil ou benzil originaram produtos com bons rendimentos porém com tempo de reação maiores, apesar disso, quando a reação ocorreu com selenoenina com um grupo fenil ligado ao selênio não houve formação de produto, mesmo decorrido um longo tempo de reação. Esses resultados demonstraram que a eficiência da formação do selenofeno dependem dos efeitos estéricos e que as reações de ciclização acontecem somente com selenoeninas contendo a ligação carbono selênio com hibridização  $sp^3$  do carbono (ZENI et al, 2007).

Em 2008, o mesmo grupo de pesquisa, reportou o uso eficiente do iodeto de cobre como catalizador nas reações de ciclização para obtenção de 3-substituídos calcogenofenos partindo de calcogenoeninas. Os autores desenvolveram um método geral sob suaves condições para a síntese de seleno e telurofenos via reações de eninas com diorganil dicalcogenetos catalizadas por iodeto de cobre (CuI). Assim, o processo otimizado utilizou teluroenina **74** e difenil disseleneto, em uma mistura de (0,25 mmol) e (1.1 equiv) respectivamente, dimetil sulfóxido DMSO (3 mL) como solvente a  $110^{\circ}\text{C}$  e iodeto de cobre (10 mol%) para gerar o telurofeno seleno funcionalizado **75** correspondente (**Esquema 14**) (ZENI et al, 2008).

**Esquema 14.** Síntese de telurofenos partindo de teluroenina e difenil disselenetos catalizado por iodeto de cobre.

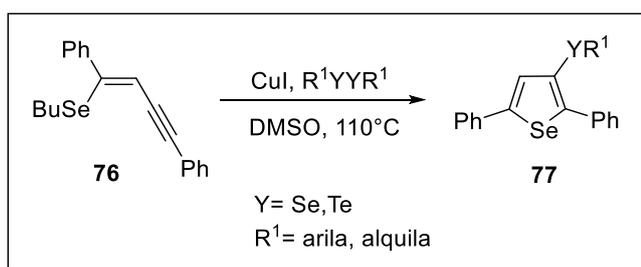


Notavelmente, a presença exclusiva de diseleneto de difenila mostrou-se ineficaz para conduzir a reação sem o catalisador de cobre. Em contraste, submeter

o enino a uma quantidade catalítica de CuI sem diseleneto de difenila não produziu nenhuma redução perceptível do substrato inicial. Essa observação sugere que um complexo PhSe/CuI é necessário para a conversão catalítica do enino no telurofeno desejado, como já visto anteriormente a reação depende da natureza do grupo diretamente ligado ao átomo de calcogênio (ZENI et al, 2008).

A fim de aprimorar a abrangência da metodologia, os autores exploraram a viabilidade de conduzir a reação com selenoeninas em vez de teluroeninas. Dessa forma, submeteram as selenoeninas **76** à condição de reação padrão previamente utilizada na síntese de teluroeninas (**Esquema 15**). Demonstrou-se que a reação é tolerante a uma variedade de grupos doadores e retiradores de elétrons no anel aromático, incluindo aqueles sensíveis ao cloro. Destaca-se, ainda, o excelente rendimento alcançado na ciclização das selenoeninas terminais, resultando em selenofenos **77**, desprovido de substituintes na posição 5 (ZENI et al, 2008).

**Esquema 15.** Síntese de selenofenos partindo de selenoeninas e dicalcogenetos de diorganila catalizado por iodeto de cobre.

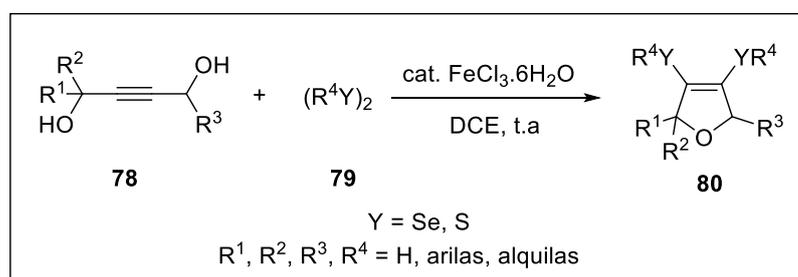


Na última década, os sais de ferro surgiram como catalisadores alternativos e promissores para uma ampla gama de transformações orgânicas devido ao seu baixo custo, boa estabilidade, abundância, facilidade de manuseio e excelente tolerância a vários grupos funcionais. O uso de quantidades catalíticas e estequiométricas de sais de ferro(III) é uma estratégia particularmente eficiente para promover a selenociclização de disselenetos com alcinos. Fundamentalmente, os sais de ferro(III) atuam como ácidos de Lewis e se coordenam com o selênio, o que aumenta a polarização das ligações disseleneto facilita a selenociclização eletrofílica do alceno com nucleófilos (SUN et al, 2020).

Zeni e colaboradores relataram uma série de ciclização de alcinos e disselenetos promovida pelo ferro(III). Esta estratégia fornece uma nova abordagem para obter vários heterociclos selenofuncionalizados, como benzo[b]furanos e dihidrofuranos, de materiais de partida prontamente acessíveis sob condições amenas com eficiência e operabilidade (ZENI et al, 2015).

Os autores, propuseram um protocolo para a preparação de 3,4-bis(organo-selanyl)-2,5-dihidrofuranos **80** a partir de 1,4-butino-dióis e diorganil disselenetos usando sal de ferro como catalisador. Nas condições otimizadas a reação foi realizada pela adição de disselenetos de diorganila ou dissulfetos de diorganila **79** (1,1 equiv) a uma solução de  $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (20 mol%) em dicloetano (2,5 mL), sob atmosfera de ar, em temperatura ambiente, após 15 minutos, o 1,4-butino-diol **78** (0,25 mmol) foi adicionado. A mistura resultante foi agitada em temperatura ambiente de 1-24h (**Esquema 16**) (ZENI et al, 2015).

**Esquema 16.** Síntese de 3,4-bis(organo-selanyl)-2,5-dihidrofuranos a partir de 1,4-butino-dióis e diorganil disselenetos usando sal de ferro como catalisador.

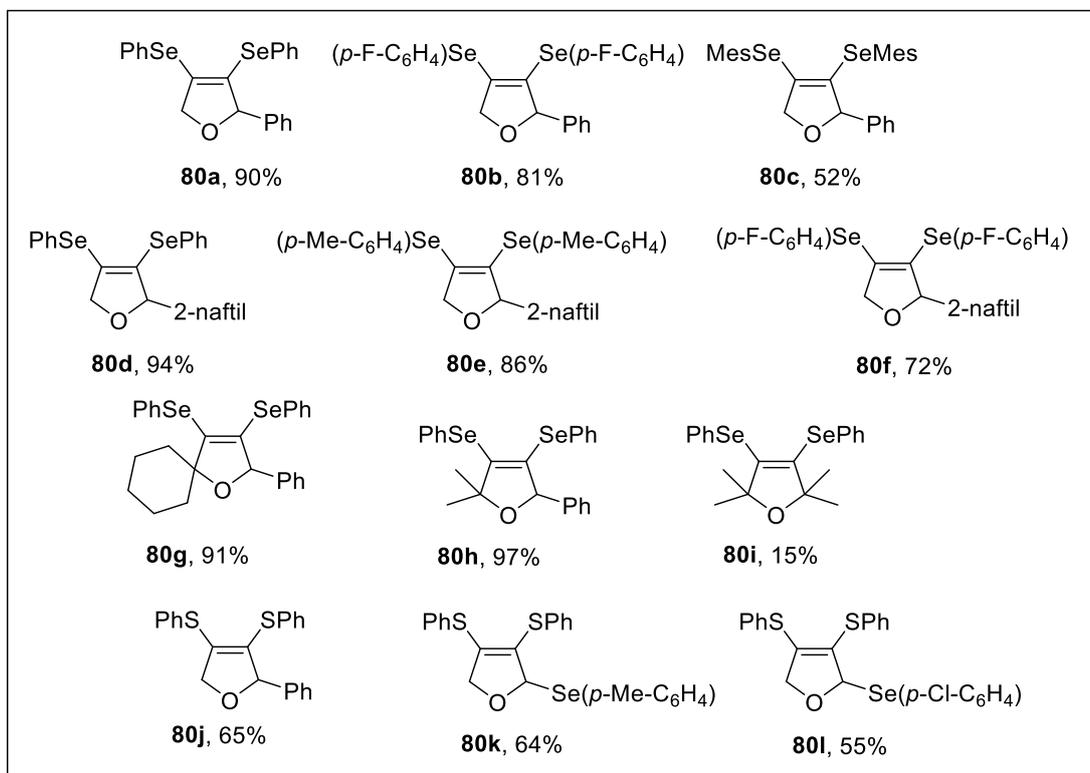


Os autores investigaram a influencia dos dicalcogenetos de diorganila com variados substituintes, assim como os diferentes substituintes nos 1,4-butino-dióis empregados, os dihidrofuranos gerados **80a-l** apresentaram rendimentos variando de 15-97% (**Figura 15**), os disselenetos de arila contendo grupos neutros, eletrondoadores e retiradores de elétrons funcionaram bem com o 1,4-butino-diol, dando os correspondentes 3,4 bis(arilselanyl)-2,5-dihidrofuranos **80a-c** em bons rendimentos, a presença de um grupo mesitil estericamente impedido deu o produto em rendimento moderado (ZENI et al, 2015).

Em seguida, uma série de 1,4-butino-dióis com diferentes substituintes foi investigada. Os 1,4-butino-dióis com grupos metil, cloro e metoxil no anel aromático foram submetidos à ciclização com disselenetos para produzir os dihidrofuranos correspondentes em rendimentos de 72-95%. As condições de reação também foram compatíveis com um grupo naftil estericamente impedido, o que resultou na formação de dihidrofuranos em bons rendimentos **80d-h**. A troca do hidrogênio na segunda posição do propargil por um substituinte metil ou ciclohexil não afetou a ciclização e os dihidrofuranos foram obtidos em altos rendimentos, embora a ausência de um grupo arila em qualquer posição de propargil tenha levado a uma baixa reatividade do 1,4-butino-diol, dando o produto ciclizado **80i** com 15% de rendimento (ZENI et al, 2015).

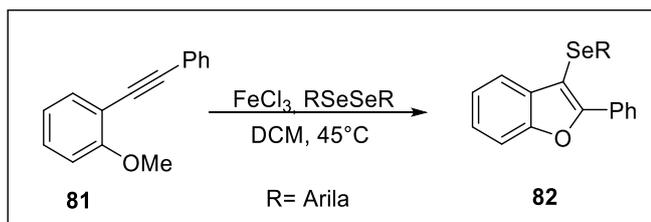
Assim, quando os 1,4-butino-dióis foram tratados com dissulfeto de difenila em uma condição de reação idêntica à usada para os disselenetos, os diidrofuranos correspondentes foram isolados em rendimentos moderados **80j-l**. No entanto, nenhuma reatividade foi observada quando os 1,4-butinodiol foram reagidos com dissulfetos de dialquila. Em seguida, as mesmas condições de reação foram empregadas para diorganil diteluretos, mas tanto os dialquil quanto os diaril diteluretos não conseguiram fornecer os produtos ciclizados desejados (ZENI et al, 2015).

**Figura 15.** Exemplos dos diidrofuranos obtidos por Zeni e colaboradores.



Anteriormente Zeni e colaboradores mostraram que o uso de  $\text{FeCl}_3$  como catalisador em combinação com os dicalcogenetos resultou em altos rendimentos e seletividade para a síntese de benzo[b]furanos **82** com calcogênio. A reação ocorreu através de uma ciclização intramolecular envolvendo a adição de um nucleófilo ao grupo carbonila do 2-alquinilanisóis, seguida por uma eliminação e uma ciclização intramolecular para formar o anel de benzo[b]furanos, a reação partiu do alquinilanol **81** (0,5 mmol), disseleneto de difenila (1 equiv) e  $\text{FeCl}_3$  (1 equiv), usando metanol como solvente, sob aquecimento de  $45^\circ\text{C}$  por 12 h. (**Esquema 17**) (ZENI et al, 2010).

**Esquema 17.** Síntese de benzo[b]furanos catalisados por ferro III.



Tanto os disselenetos de diaril impedidos quanto os não impedidos deram os benzo[b]furanos desejados com bons rendimentos. A reação parece ser sensível aos efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático dos dichalcogenetos, por exemplo, disselenetos de diaril com grupos  $-\text{CF}_3$  e  $\text{Cl}$  deram piores rendimentos do que um grupo metil, os disselenetos de dialquila ou disselenetos de dibenzila também foram adequados para a reação, originando produtos desejados com rendimentos de 80% e 64%, respectivamente (ZENI et al, 2010).

Vale ressaltar que, através desta metodologia, foi possível preparar benzo[b]furanos altamente funcionalizados, utilizando não apenas disselenetos de diorganila, mas também ditelureto e dissulfeto de diorganila. Os resultados revelaram que a reação depende significativamente dos efeitos eletrônicos dos substituintes no anel aromático ligado ao átomo de selênio da espécie disseleneto. Os autores observaram que a via de reação não era sensível à natureza dos substituintes no anel aromático do anisol, uma vez que tanto o doador de elétrons quanto grupos removedores de elétrons entregaram os produtos com bons rendimentos (ZENI et al, 2010).

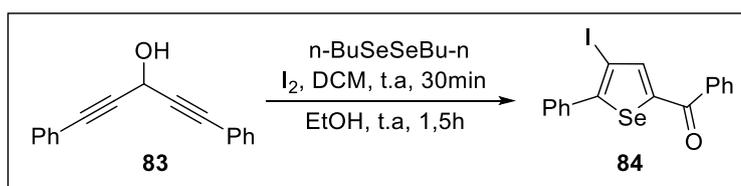
## 2.5. 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol

Em 2015, Zeni e colaboradores desenvolveram a bem sucedida rota sintética para obtenção de vários calcogenofenos a partir de diin-óis simétricos e assimétricos, dicalcogenetos de diorganila e halogênios, as características inovadoras do método são a preparação de diferentes derivados de calcogenofeno a partir dos mesmos materiais de partida e o uso de dicalcogenetos de diorganila e uma fonte de halogênio não apenas como agente de ciclização, mas também para incorporar novas funcionalidades no anel de calcogenofeno. Além disso, o uso dessa estratégia evita a preparação prévia de substratos de organosselênio ou ânions de selenolato instáveis e sensíveis ao ar (ZENI et al, 2015).

Os pesquisadores elucidaram as melhores condições de reação partindo do 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol **83** (0,3 mmol) em combinação com disseleneto de di-n-butila e iodo na proporção de (1,5 equiv), em diclorometano (3 mL) com adição

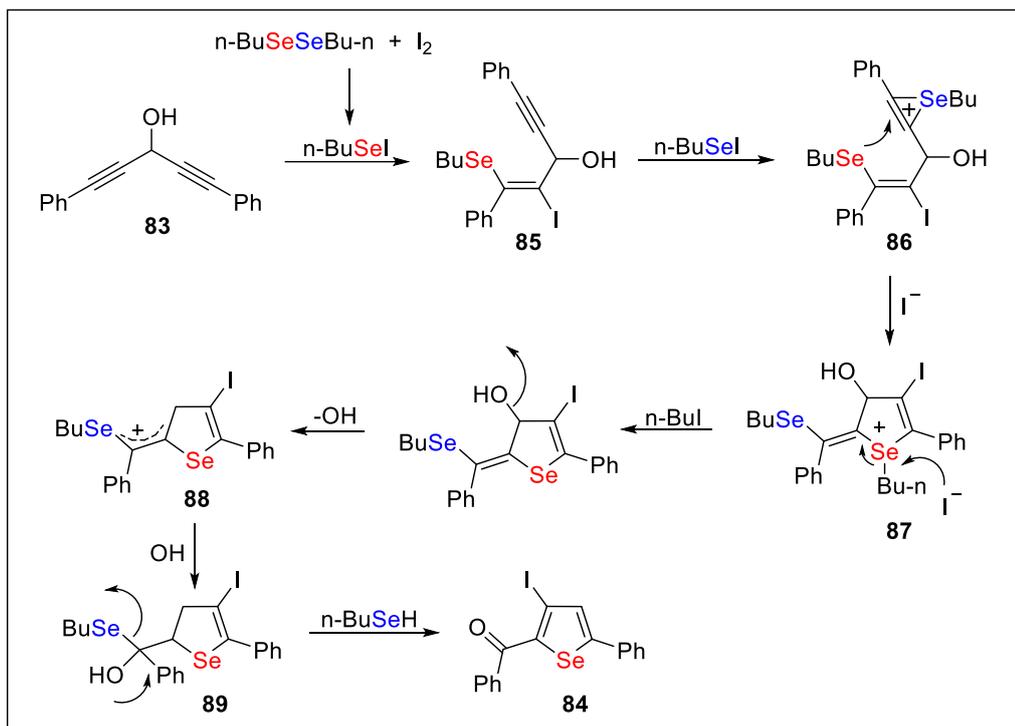
de etanol após 15 minutos, durante todo o processo de otimização, os autores monitoraram a reação por meio da técnica de cromatografia em camada delgada (CCD) que revelou o consumo completo do diinol em 1,5 horas. No entanto, o trabalho aquoso nesse ponto resultou em um rendimento ruim de 4-iodo-selenofeno **84**. A reação desejada apresentou maior eficiência quando o etanol (1,0 mL) foi adicionado, levando ao 4-iodo selenofeno **84** em temperatura ambiente por 1,5 horas, com 98% de rendimento (**Esquema 18**) (ZENI et al, 2015).

**Esquema 18.** Síntese de 4-iodo selenofeno.



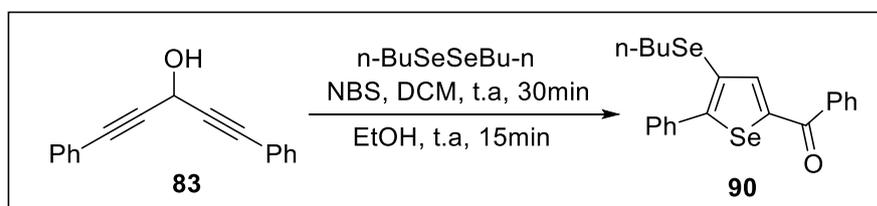
Embora as estruturas exatas dos intermediários na ciclização do diinol **83** sejam desconhecidas, uma possível via mecanística para a obtenção dos 4-iodo-selenofenos foi proposta (**Esquema 19**), inicia-se pela redução da ligação tripla carbono-carbono por meio da adição eletrofílica de BuSel, obtida in situ por meio da reação de disseleneto de di-n-butila e iodo, dando o seleneto de E-vinila **85**. A coordenação do alcino ao BuSel adicional leva ao intermediário de selenirânio **86** e às espécies de iodeto. O subsequente antiataque intramolecular nucleofílico do selênio na ligação tripla ativada gera o dihidroselenofeno **87**, por meio de uma ciclização intramolecular seletiva. A migração de 1,3 da hidroxila, por meio do cátion alílico **88**, dá origem ao O,Se-cetal **89**, que produz os 4iodo-selenofenos **84** após a eliminação do butilselenolato. O ânion butilselenolato entregue ao meio de reação pode atacar o grupo carbonila grupo carbonila da cetona na posição 2 do selenofeno para produzir os Se-cetais. Entretanto, sob essas condições aeróbicas, o íon selenolato foi rapidamente oxidado a disseleneto, evitando a formação de subprodutos (ZENI et al, 2015).

**Esquema 19.** Mecanismo proposto para formação de 4-iodo-selenofenos



Outra abordagem para a reação foi explorada a partir dos parâmetros reacionais previamente otimizados, a fonte de halogênio passou a ser N-Bromo-succinamida (NBS), e a reação partiu do 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol **83** (0,3 mmol) em combinação com disseleneto de di-n-butila e NBS na proporção de (1,5 equiv), em diclorometano (3 mL) com adição de etanol após 15 minutos, em temperatura ambiente. Os resultados revelaram que as proporções molares dos reagentes tem grande efeito sobre a proporção de 4-bromo selenofeno e 4-butilselenil-selenofeno **90**, quando a reação ocorre com um grande excesso de NBS, há a formação de 4-bromo selenofeno com 23% de rendimento, já o uso de disseleneto de di-n-butila (1,5 equiv) e NBS (1,5 equiv) leva à formação exclusiva de 4-butilselenil-selenofeno **90** com 96% de rendimento (**Esquema 20**) (ZENI et al, 2015).

**Esquema 20.** Síntese de 4-butilselenil-selenofeno.

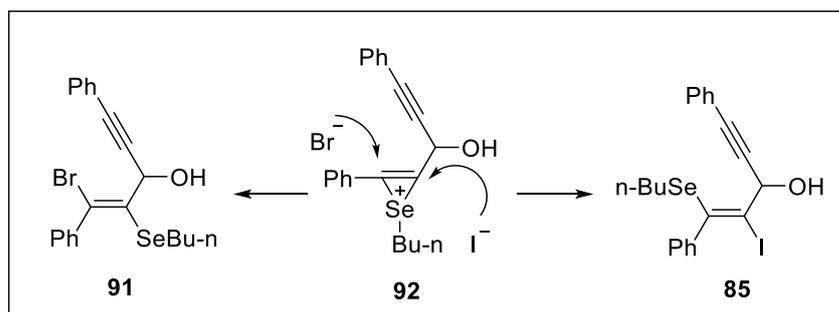


Embora a formação de 4-iodo-selenofenos possa ser atribuída à formação de selenetos vinílicos **85** como intermediário, a formação de seleneto vinílico **91** provavelmente é a etapa crucial para a formação de 4-butilselenil-selenofenos. A análise dos produtos levou a inferir que a reação com  $\text{BuSel}$  produziu o seleneto

de vinila, enquanto a reação com BuSeBr produziu o seleneto de vinila **85**. Conseqüentemente, concluiu-se que a antiadição regioespecífica do eletrófilo de selênio à ligação tripla de álcoois propargílicos envolve o efeito direto do átomo de halogênio. Trabalho extenso sobre a adição de espécies eletrofílicas de selênio a alcinos revelou que as espécies de halogênio, o solvente e a presença de um átomo de oxigênio na posição propargil dos substratos são fatores estruturais importantes que afetam a preferência regioquímica (ZENI et al, 2015).

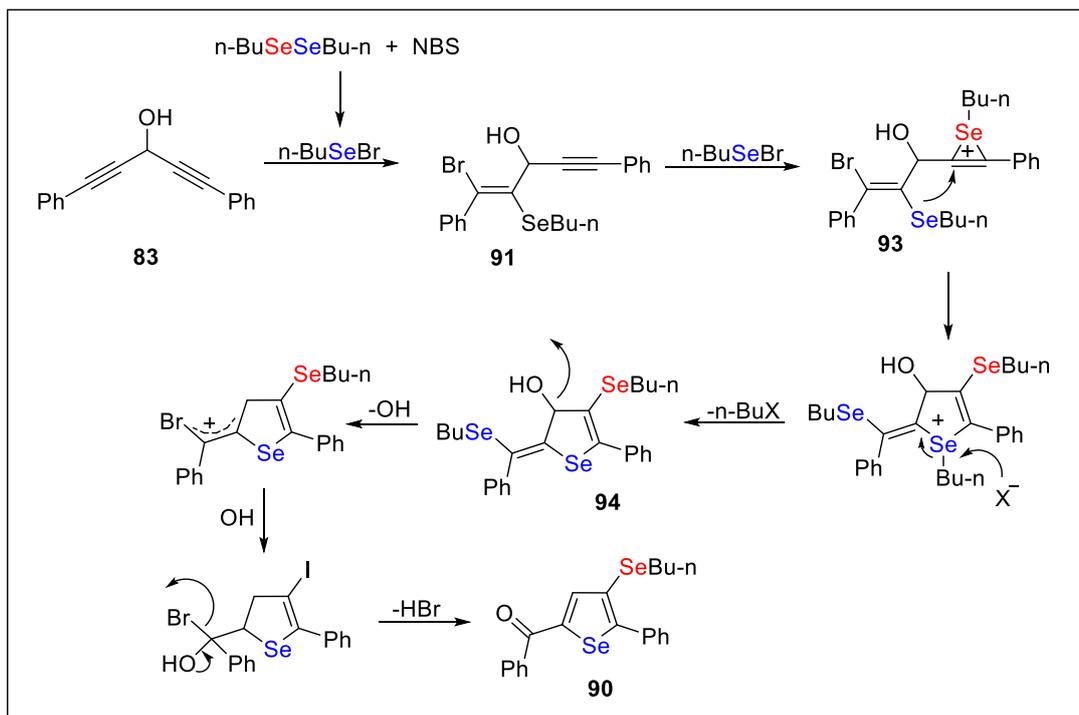
Com base nas estruturas atribuídas aos 4-butilselenilselenofenos, o mecanismo para a formação do seleneto vinílico **85** pode ser racionalizado por meio da formação inicial do íon selenirânio **92**, que foi formado pela reação dos reagentes eletrofílicos de selênio com acetilenos. O impedimento estérico do íon selenirânio **92** em associação com o tamanho menor do bromo direciona o ataque nucleofílico do íon brometo no carbono 1, enquanto o ânion iodeto maior ataca o carbono distal da ligação tripla. A partir do seleneto vinílico **85** (**Esquema 21**) (ZENI et al, 2015).

**Esquema 21.** antiadição regioespecífica do eletrófilo de selênio à ligação tripla do diin-ol.



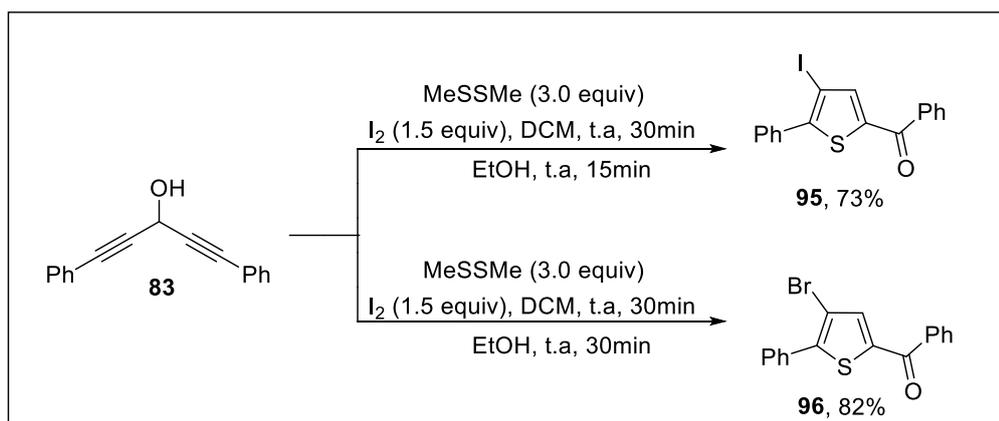
Os autores propuseram o seguinte mecanismo para a formação de 4-butilselenilselenofenos, iniciando com a reação da ligação tripla carbono-carbono do seleneto vinílico **91** com o BuSeBr, gerado pela reação de di-n-butila e NBS, originando um intermediário de selenirânio **93**; no momento seguinte o ataque nucleofílico intramolecular do átomo de selênio na ligação tripla ativada forma o dihidroselenofeno **94**; por fim o dihidroselenofeno **94** sofre 1,3-migração do grupo hidroxila seguido pela eliminação do HBr para gerar 4-butilselenilselenofenos **90** (**Esquema 22**) (ZENI et al, 2015).

**Esquema 22.** Mecanismo proposto para obtenção de 4-butilselenilselenofeno.

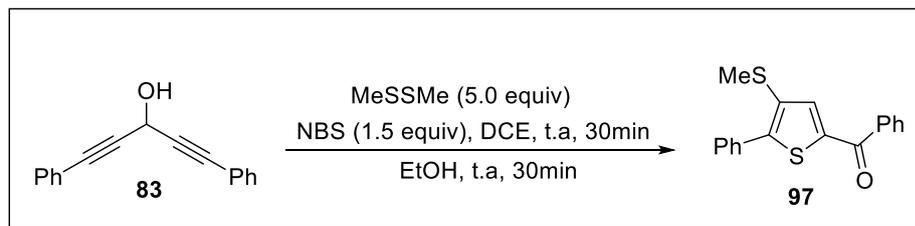


Com o presente protocolo os pesquisadores também desenvolveram uma via sintética para obtenção de tiofenos, empregando 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol **83** (0,3 mmol) dimetil disulfeto (3 equiv) e iodo (1.5 equiv) para gerar o 4-iodo tiofeno **95** correspondente com 73% de rendimento, o iodo foi substituído por bromo e a proporção estequiométrica do dimetil disulfeto alterada para 1,5 equiv, para gerar com exclusividade o 4-bromo tiofeno **96** com rendimento de 82% (**Esquema 23**). (ZENI et al, 2015).

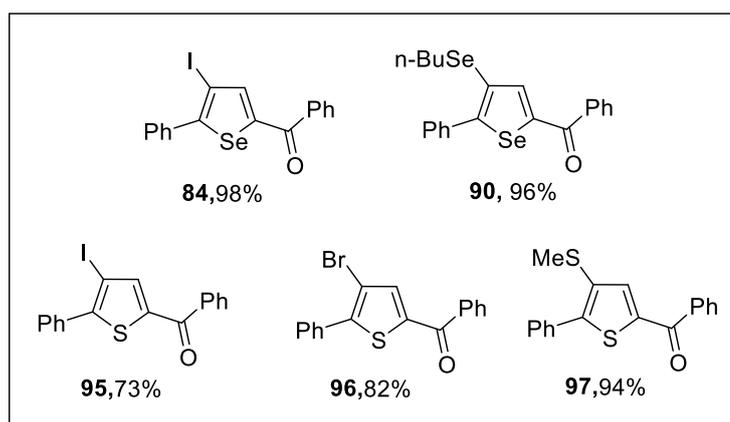
**Esquema 23.** Rota reacional para obtenção de 4-iodo tiofeno e 4-bromo tiofeno.



Os 4-metiltio tiofenos **97** foram obtidos empregando-se 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol **83** (0,3 mmol) disulfeto de dimetila (5 equiv) e NBS (1.5 equiv) em dicloroetano 3 mL gerando o produto com 94% de rendimento (**Esquema 24**). (ZENI et al, 2015).

**Esquema 24.** Síntese de 4-metiltiofeno.

A partir das elucidações de mecanismos propostos, entendendo a influência da fonte de halogênio e da estequiometria dos reagentes na consequente preferência regioquímica para construção dos produtos de interesse, o protocolo proporcionou seletividade controlada. A metodologia foi amplamente estendida, e fornece fácil acesso a cinco classes de diferentes calcogenofenos 4-substituídos, entre eles: 4-iodo-selenofeno, 4-butil-selenil-selenofeno, 4-halo-tiofeno e 4-metiltiofeno (**Figura 15**), que foram preparados seletivamente com bons rendimentos a partir do mesmo material de partida. Os estudos de otimização mostraram que a reação de ciclização ocorre em condições aeróbias, à temperatura ambiente e na ausência de aditivos. As condições de reação otimizadas podem ser aplicadas a diinóis simétricos e assimétricos com uma ampla gama de grupos funcionais, incluindo substratos ricos e pobres em elétrons. Os experimentos revelaram que a seletividade na ciclização foi controlada alterando a fonte de halogênio e a proporção de reagentes (ZENI et al, 2015).

**Figura 16.** Exemplos de calcogenofenos obtidos por Zeni e colaboradores.

### 3 – OBJETIVOS

Desenvolver e aplicar rotas sintéticas visando a obtenção de pirróis e calcogenofenos com bons a excelentes rendimentos, partindo do 1,5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol, uma fonte de selênio, na presença ou ausência de um catalisador metálico, via reações de ciclização intramolecular.

#### 4 – METODOLOGIA

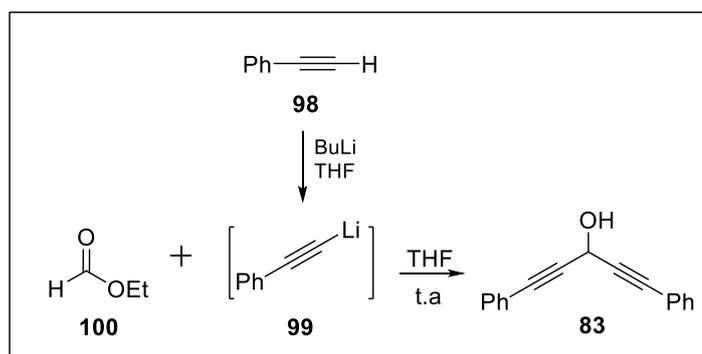
Visando a obtenção dos pirróis e calcogenofenos, empregou-se diferentes rotas sintéticas no sistema *one pot*, síntese em um único recipiente, esta abordagem é um método versátil para aumentar a eficiência da reação, no qual os reagentes passam por transformações sucessivas, o que agiliza o processo, evitando a necessidade de isolamentos intermediários. Permitindo a aquisição direta de produtos específicos, ela também é conhecida como síntese direta ou síntese *one pot*.

Como técnica de purificação emprega-se a coluna cromatográfica clássica, os produtos isolados são caracterizados pelas técnicas de espectroscopia de ressonância magnética nuclear de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ , além da espectrometria de massas.

##### 4.1 Síntese do Material de partida

O 5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol **83** foi preparado em alto rendimento por tratamento de formato de etila com alquinil lítio (ZENI et al, 2015). O alquinil lítio, (feniletinil) lítio **99** é preparado a partir de um alcino terminal o etinilbenzeno **98** em éter dietílico, adiciona-se a uma solução de formato de etila **100** dimetilformamida DMF. A solução é mantida a temperatura ambiente e sob agitação por algumas horas, após a reação, adiciona-se ácido clorídrico diluído para acidificar a solução e extrair o diinol resultante utilizando um solvente orgânico, como diclorometano. O diinol obtido pode ser purificado por meio da cromatografia de coluna em sílica gel (**Esquema 25**).

**Esquema 25.** Síntese do 1,5-difenil-1,4-diin-3-ol partindo de um alquinil lítio.

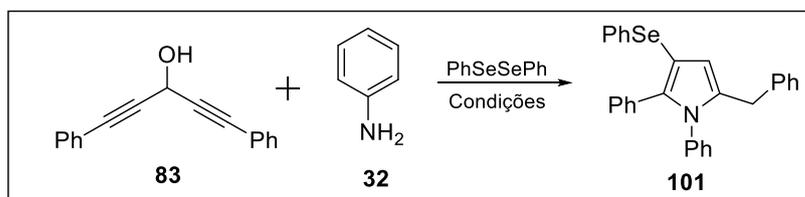


##### 4.2. Síntese de pirróis

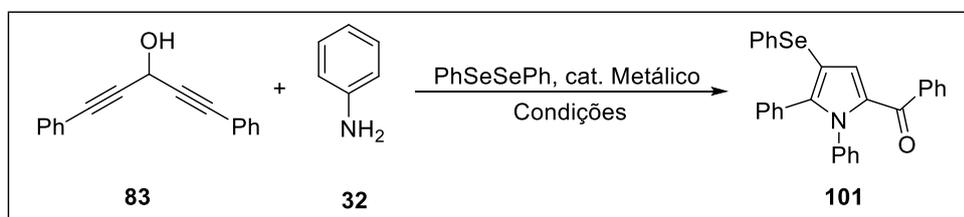
Através do material de partida **83**, intenta-se desenvolver uma via de síntese para obtenção de pirróis selênio funcionalizados **101**, utilizando como fonte de selênio o disseleneto de difenila e anilina **32** como fonte de radical amino,

empregando solventes como DMSO (dimetilsulfóxido) , DMF (dimetilformamida), DCM (diclorometano) e tolueno sob diferentes condições de temperatura e na ausência de um catalisador (**Esquema 26**) ou na presença de um catalisador metálico (**Esquema 27**), estas reações seguem em estudo para elucidação dos produtos formados e sua otimização.

**Esquema 26.** Síntese para obtenção de pirróis selênio funcionalizados.



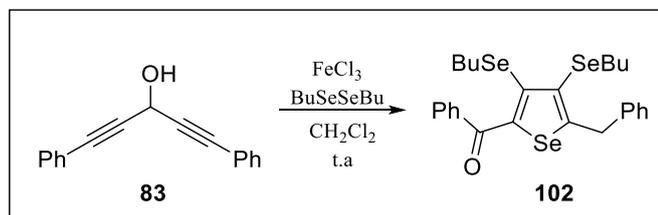
**Esquema 27.** Síntese para obtenção de pirróis selênio funcionalizados utilizando um catalisador metálico.



### 4.3 Síntese de selenofenos

Outra via de síntese que pretende-se desenvolver usando o material de partida **83** e disseleneto de dibutila, a síntese ocorrerá em DCM (diclorometano) como solvente e cloreto de ferro III como agente catalisador, em processo simples de apenas uma etapa (**Esquema 28**) para obtenção de selenofenos selênio funcionalizados **102**, a reação segue em estudo para otimização de condições e parâmetros.

**Esquema 28.** Reação de selenofenos a partir 1,4-diin-3-ol e disseleneto de dibutila.

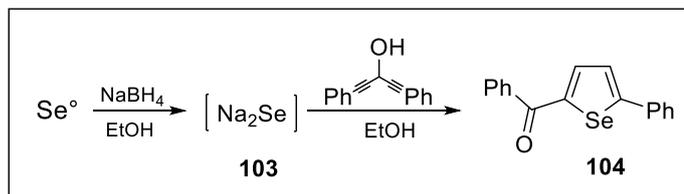


#### 4.3.1 Síntese de selenofenos através de selênio elementar

Almeja-se também desenvolver uma via para síntese de selenofenos partindo do selênio elementar utilizando o borohidreto de sódio como agente redutor para obtenção do seleneto de sódio **103**, em segunda etapa da reação

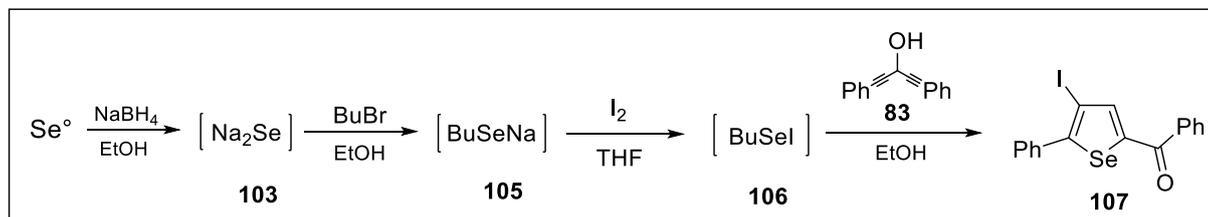
adiciona-se o material de partida para obtenção do selenofeno desejado **104** (**Esquema 29**). As condições da reação são brandas utilizando temperaturas em torno de 60°C e atmosfera inerte de nitrogênio.

**Esquema 29.** Síntese em duas etapas para obtenção de selenofeno, partindo do selênio elementar.



Uma outra abordagem parti do selênio elementar, onde na primeira etapa o selênio é reduzido pelo boro hidreto de sódio levando a formação do selenolato de sódio **103** que então reage com o 1-bromo-butano, gerando o 1-butano selenolato de sódio **105**, na etapa seguinte ocorre a adição do Iodo elementar para gerar a espécie reativa de 1-iodo selênio butano **106**, em seguida ocorre a etapa final da reação e o 5-difenil penta-1,4-diin-ol **83** é adicionado sofrendo a ciclização gerando o selenofeno **107** de interesse (**Esquema 30**).

**Esquema 30.** Síntese 4-iodo-selenofeno.



## 5 – RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Obtenção de selenofenos

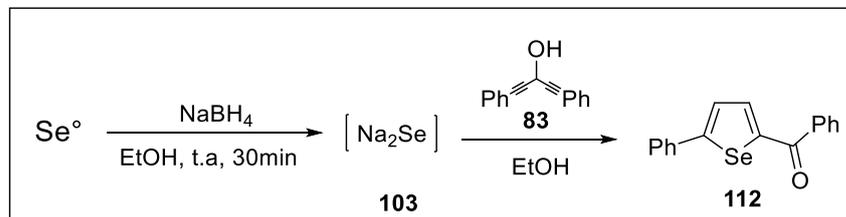
As reações utilizando o disseleneto de dibutila **110** exigiu o preparo prévio da espécie reativa de selênio (**Esquema 31**) através da reação sob atmosfera inerte do selênio elementar e butil-lítio a zero graus celsius utilizando tetrahydrofurano como solvente, com a completa redução do selênio há a formação do intermediário reativo butil selênio lítio **108**, então retira-se o septo adicionando etanol P.A e deixa a reação prosseguir na presença de oxigênio até completa oxidação do butano-1-selenol **109**.

**Esquema 31.** Síntese do disseleneto de dibutila.



proporções estequiométricas empregadas foram selênio elementar (0,5 mmol), boro hidreto de sódio (1,1 mmol) de 5-difenil penta-1,4-diin-ol (0,25 mmol) e etanol 3mL.

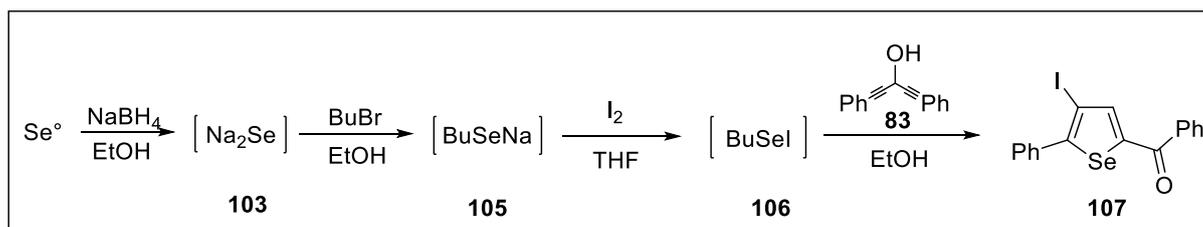
**Esquema 33.** Síntese de fenil(5-fenilselenofen-2-il)metanona.



A presente rota reacional segue em estudo para otimização dos parâmetros, intenta-se testar a influência de variados solventes além de elucidar as melhores condições de temperatura, um dos desafios que foram enfrentados é a polimerização do selênio que ocasiona no decaimento da formação do produto, que muitas vezes é muito baixo impossibilitando posterior purificação.

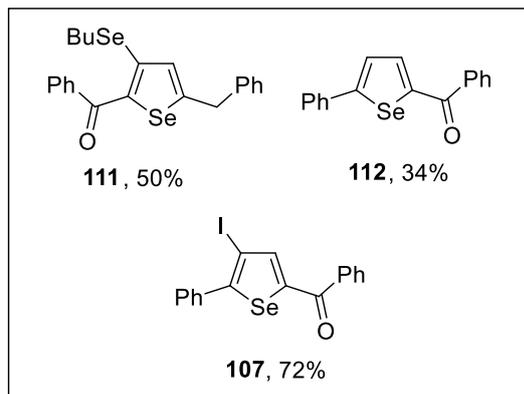
Para a síntese de 4-iodo selenofenos, a metodologia acima descrita foi bem sucedida, a espécie reativa de iodo selênio foi gerada *in situ* pelo tratamento de iodo elementar em THF na terceira etapa reacional, em primeiro momento o selênio é reduzido pelo boro hidreto de sódio levando a formação do selenolato de sódio **103** que então reage com o 1-bromo-butano, gerando o 1- butano selenolato de sódio **105**, na etapa seguinte ocorre a adição do iodo elementar para gerar a espécie reativa de 1-iodo selênio butano **106**, em seguida ocorre a etapa final da reação e o 1,4-diin-ol **83** é adicionado sofrendo a ciclização gerando o 4-iodo selenofeno **107** de interesse (**Esquema 34**), a reação prossegue em condições suaves em temperatura ambiente e sob atmosfera inerte, em um tempo de 3 horas, a vigente metodologia foi eficiente e os rendimentos atingiram 72%, no entanto, as condições otimizadas de reação não foram elucidadas e essas reações seguem em estudo.

**Esquema 34.** Síntese do (4-iodo-5-fenilselenofen-2-il)(fenil)metanona espécies reativas de selênio geradas *in situ*.



Assim os compostos de selenofeno gerados apresentaram bons rendimentos (**Figura 17**) e o diin-ol **83** utilizado demonstrou ser eficiente como material de partida para obtenção dos mesmos. Os produtos gerados são líquidos de coloração marrom amarelada e apresentam um aspecto oleoso e odor característico.

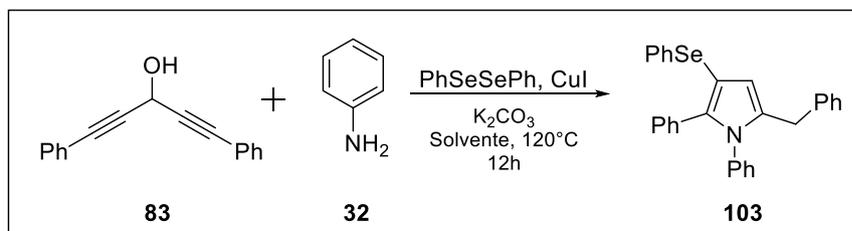
**Figura 17.** Selenofenos gerados a partir da ciclização do 5-difenil penta-1,4-diin-ol.



## 5.2 Obtenção de pirróis

Os pirróis selênio funcionalizados não foram obtidos, algumas tentativas foram feitas a fim de sintetizar esses compostos, partindo do 1,4-diin-ol **83** (0,20 mmol) com uma fonte de nitrogênio e uma fonte de selênio como a anilina **32** (0,30 mmol) e o disseleneto de difenila (0,15 mmol) respectivamente, as condições reacionais e seus parâmetros foram alterados, em primeiro momento testou-se o iodeto de cobre (CuI) (20 mol%) como catalisador, as reações prosseguiram à 120°C por 12 horas, testou-se também a influência da base no meio reacional pela adição do K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (carbonato de potássio) (0,60 mmol), para formar o produto desejado **103** (**Esquema 35**).

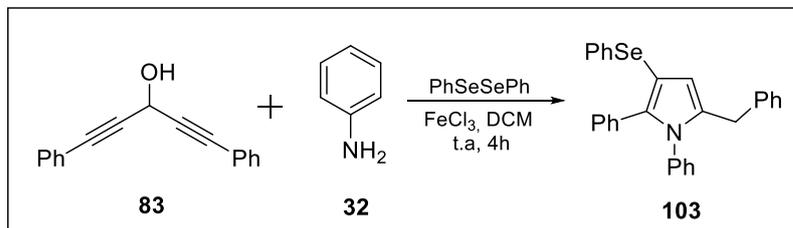
**Esquema 35.** Proposta de rota sintética para obtenção de 5-benzil-1,2-difenil-3-(fenilselânil)-1H-pirrol catalisado por iodeto de cobre.



Uma nova tentativa para síntese dos pirróis foi feita alterando o catalisador, foi empregado o FeCl<sub>3</sub> (cloreto de ferro III) (**Esquema 36**) as condições de reação

foram brandas com a utilização de DCM como solvente, a reação prosseguiu a 60°C, porém não houve formação do produto.

**Esquema 36.** Síntese do 5-benzil-1,2-difenil-3-(fenilselanil)-1H-pirrol catalisado por cloreto de ferro III.



Apesar do produto desejado não ter sido formado, por nenhum dos protocolos empregados, as análises de cromatografia de camada delgada demonstraram que o 1,4-diin-ol **83** e a anilina **32** foram consumidos durante a reação, no entanto, as análises por espectroscopia de RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$  não apontaram a formação dos pirróis.

## 6. CONCLUSÃO

Em suma, as diversas abordagens discutidas na literatura estabeleceram uma base robusta para a progressão das vias sintéticas voltadas à elaboração de compostos heterocíclicos de pirrol e calcogenofeno. A flexibilidade das técnicas empregadas na obtenção destes compostos não apenas apresentou resultados promissores, mas também gerou perspectivas futuras empolgantes de obtenção para pesquisas e o aprimoramento dessas substâncias, as quais estão se tornando cada vez mais relevantes nos campos da química de materiais e da farmacologia. Mesmo diante de alguns insucessos em certas rotas sintéticas, é imperativo destacar que isso em nada diminui a notável eficácia e reatividade do 5-difenilpenta-1,4-diin-3-ol ao longo deste estudo. Este composto revelou-se extraordinariamente reativo em todos os experimentos conduzidos, evidenciando seu desempenho excepcional.

## 7 – PERSPECTIVAS FUTURAS

A versatilidade das técnicas empregadas na síntese de pirróis e selenofenos, junto aos seus resultados promissores, abre perspectivas animadoras para futuras pesquisas e desenvolvimento dessas substâncias. O atual projeto está em curso, e planeja-se estender a pesquisa ao longo da pós-graduação, durante o ingresso no mestrado, este comprometimento demonstra a intenção de aprofundar

o conhecimento e contribuir significativamente para o avanço nesse campo da ciência.

A síntese de compostos de selênio é uma área de pesquisa muito ativa e em constante evolução. Isso significa que os pesquisadores têm a oportunidade de trabalhar em projetos desafiadores e de ponta, com diversas aplicações em áreas como a farmacologia, a química medicinal, a biotecnologia, entre outras. É importante destacar que a síntese de compostos de selênio envolve a utilização de técnicas sofisticadas de síntese orgânica, o que pode ajudar a desenvolver habilidades e competências técnicas valiosas para a carreira profissional. Isso inclui habilidades em planejamento de síntese, interpretação de dados espectroscópicos, purificação de compostos orgânicos e utilização de técnicas de caracterização.

Com a crescente demanda por produtos químicos sustentáveis e ecologicamente corretos, as empresas têm procurado alternativas mais eficientes e amigáveis ao meio ambiente para a síntese de compostos orgânicos. A síntese de compostos heterocíclicos de selênio pode ser uma alternativa viável para atender a essa demanda. Esses compostos heterocíclicos de selênio podem levar ao desenvolvimento de novos medicamentos e materiais com propriedades únicas e inovadoras, o que pode agregar muito na carreira profissional do químico e pesquisador.

## **8 – GESTÃO E APROVEITAMENTO DE RESÍDUOS**

A síntese e caracterização de compostos de organoselênio podem gerar diversos tipos de resíduos, como: solventes, reagentes, materiais de síntese e equipamentos de laboratório. O diferencial da metodologia apresentada são reações onde a espécie reativa de selênio é gerada *in situ*, em uma única etapa, em sistema *one pot*, possibilitando evitar possíveis perdas ou degradação do composto de selênio durante as etapas de isolamento. Além disso, essa abordagem permite uma maior flexibilidade na escolha dos reagentes e condições de reação, facilitando a adaptação da metodologia para diferentes sistemas e substratos.

Parte dos resíduos são considerados perigosos, pois podem ser inflamáveis, tóxicos, corrosivos ou reativos. Para minimizar o impacto ambiental desses resíduos, é importante adotar práticas de gestão ambiental adequadas. Isso

inclui a segregação e a identificação adequada dos resíduos, para garantir que cada tipo de resíduo seja tratado de maneira apropriada.

Os solventes podem ser destilados e recuperados para reutilização em outras sínteses, desde que sejam purificados adequadamente para remover impurezas e contaminantes, isto se aplica a outros materiais de síntese que ainda são viáveis, como reagentes e catalisadores.

Os resíduos que não podem ser recuperados ou reutilizados devem ser destinados para tratamento e disposição adequados. Isso pode incluir incineração, tratamento químico ou físico-químico, ou disposição em aterros sanitários de resíduos perigosos, dependendo da natureza do resíduo e dos regulamentos locais. Os pesquisadores e as instituições de pesquisa seguem as leis e regulamentos ambientais aplicáveis e estabelecem políticas e procedimentos de gerenciamento de resíduos para garantir a minimização dos impactos ambientais e a proteção da saúde pública e do meio ambiente.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ALAIN KRIEF; LASZLO HEVESI. **Organoselenium Chemistry I**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2012.

MAIYO, F.; SINGH, M. Selenium nanoparticles: potential in cancer gene and drug delivery. **Nanomedicine**, v. 12, n. 9, p. 1075–1089, maio 2017.

TIETZE, L. F.; NILS RACKELMANN. Domino reactions in the synthesis of heterocyclic natural products and analogs. **Pure and Applied Chemistry**, v. 76, n. 11, p. 1967–1983, 1 jan. 2004.

SUN, K. et al. Recent advances in tandem selenocyclization and tellurocyclization with alkenes and alkynes. **Organic chemistry frontiers**, v. 7, n. 19, p. 3100–3119, 1 jan. 2020.

ZENI, G. et al. Diorganyl Dichalcogenides-Promoted Nucleophilic Closure of 1,4-Diyn-3-ols: Synthesis of 2-Benzoyl Chalcogenophenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 24, p. 12470–12481, 25 nov. 2015.

HÉLIO ALEXANDRE STEFANI. **Introdução à química de compostos heterocíclicos**. [s.l: s.n.].

GUPTA, R. R.; KUMAR, M.; GUPTA, V. **Heterocyclic Chemistry**. [s.l.] Springer Science & Business Media, 2013.

NINOMIYA, M.; GARUD, D. R.; MAMORU KOKETSU. Biologically significant selenium-containing heterocycles. v. 255, n. 23-24, p. 2968–2990, 1 dez. 2011.

HAN, Y. et al. Tailoring non-fullerene acceptors using selenium-incorporated heterocycles for organic solar cells with over 16% efficiency. **Journal of materials chemistry. A, Materials for energy and sustainability**, v. 8, n. 45, p. 23756–23765, 1 jan. 2020.

CAREY, F. A. **Química orgânica. Vol. 1 (7a. ed.)**. [s.l.] Grupo A - AMGH, 2000.  
CAREY, F. A.; SUNDBERG, R. J. **Advanced organic chemistry. . Part A, Structure and mechanisms**. New York: Springer, 2007.

DOMINGUES DE SALLES, H. **Reações de Ciclização para a Obtenção de Imidazopiridinas e Selenofenos**. Tese de doutorado—Instituto de Química da Universidade Federal do Rio Grande do Sul: [s.n.].

SUN, K. et al. Recent advances in tandem selenocyclization and tellurocyclization with alkenes and alkynes. **Organic chemistry frontiers**, v. 7, n. 19, p. 3100–3119, 1 jan. 2020.

ZENI, G. et al. ChemInform Abstract: FeCl<sub>3</sub>-Diorganyl Dichalcogenides Promoted Cyclization of 2-Alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[b]furans. **ChemInform**, v. 41, n. 51, p. no-no, 26 nov. 2010.

NETO, S.; ZENI, G. Recent advances in the synthesis of indoles from alkynes and nitrogen sources. **Organic chemistry frontiers**, v. 7, n. 1, p. 155–210, 1 jan. 2020.

BAI, W.; CHEN, J. C.; JIA, G. 4.10 Reactions of Nucleophiles with Coordinated Alkynes, Alkenes, and Allenes. p. 580–647, 1 jan. 2014.

YUE, D.; LAROCK, R. C. Synthesis of 3-Iodoindoles by Electrophilic Cyclization of N,N-Dialkyl-2-(1-alkynyl)anilines. **Organic Letters**, v. 6, n. 6, p. 1037–1040, mar. 2004.

NETO, J. S. S.; ZENI, G. Transition Metal-Catalyzed and Metal-Free Cyclization Reactions of Alkynes with Nitrogen-Containing Substrates: Synthesis of Pyrrole Derivatives. **ChemCatChem**, v. 12, n. 13, p. 3335–3408, 5 maio 2020.

ZHENG, Q.; HUA, R. CuCl-catalyzed cycloaddition of 1,3-butadiynes with primary amines: an atom-economic process for synthesis of 1,2,5-trisubstituted pyrroles. **Tetrahedron Letters**, v. 51, n. 34, p. 4512–4514, 1 ago. 2010.

DAS, B. et al. An Efficient New Method for the Synthesis of Polysubstituted Pyrroles<sup>1</sup>. **Synthesis**, v. 2010, n. 10, p. 1625–1628, 15 mar. 2010.

SABBAGHAN, M. et al. Solvent-free synthesis of polysubstituted pyrroles catalyzed by ZnO nanorods. **Journal of the Iranian Chemical Society**, v. 12, n. 12, p. 2199–2204, 29 jul. 2015.

CASOLA, K. K.; BACK, D. F.; ZENI, G. Iron-Catalyzed Cyclization of Alkynols with Diorganyl Diselenides: Synthesis of 2,5-Dihydrofuran, 3,6-Dihydro-2*H*-pyran, and 2,5-Dihydro-1*H*-pyrrole Organoselanyl Derivatives. **Journal of Organic Chemistry**, v. 80, n. 15, p. 7702–7712, 20 jul. 2015.

ZENI, G. et al. Electrophilic Cyclization of (*Z*)-Selenoenynes: Synthesis and Reactivity of 3-Iodoselenophenes. **Journal of Organic Chemistry**, v. 72, n. 18, p. 6726–6734, 10 ago. 2007.

ZENI, G. et al. Copper Iodide-Catalyzed Cyclization of (*Z*)-Chalcogenoenynes. **Organic Letters**, v. 10, n. 21, p. 4983–4986, 1 out. 2008.

ZENI, G. et al. FeCl<sub>3</sub>-Diorganyl Dichalcogenides Promoted Cyclization of 2-Alkynylanisoles to 3-Chalcogen Benzo[*b*]furans. **Journal of Organic Chemistry**, v. 75, n. 16, p. 5701–5706, 26 jul. 2010.

